

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Visudyne 15 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 15 mg verteporfina (*Verteporfinum*).

Pēc izšķīdināšanas, 1 ml satur 2 mg verteporfina. 7,5 ml pagatavotā šķīduma satur 15 mg verteporfina.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris, kura krāsa ir no tumši zaļas līdz melnai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Visudyne ir paredzēts:

- pieaugušajiem ar eksudatīvu („mitrās” formas) vecuma izraisītu makulāru deģenerāciju (*Age-related Macular Degeneration* - AMD) ar galvenokārt klasisku subfoveālu horoidālu neovaskularizāciju (*Choroidal Neovascularisation* - CNV) vai
- pieaugušajiem ar sekundāru subfoveālu horoidālu neovaskularizāciju pēc patoloģiskas miopijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Visudyne drīkst ievadīt tikai oftalmoloģijas speciālisti, kuriem ir pieredze, ārstējot pacientus ar vecuma izraisītu makulāru deģenerāciju vai patoloģisku miopiju.

Devas

Pieaugušie, tai skaitā gados vecāki pacienti (vecāki par ≥65 gadiem)

Visudyne fotodinamiskā terapija (*Photo Dynamic Therapy* - PDT) ir divpakāpju process.

Vispirms 10 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā ievada 6 mg/m² ķermeņa virsmas Visudyne, kas atšķaidīts ar 30 ml infūziju šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Nākamais terapijas solis ir Visudyne aktivācija ar gaismu – 15 minūtes pēc infūzijas sākuma (skatīt „Lietošanas veids”).

Pacienti atkārtoti jāizmeklē ar 3 mēnešu intervālu. Horoidālās neovaskularizācijas (*choroidal neovascularisation* – CNV) noplūdes recidīva gadījumā Visudyne terapijas kursu iespējams atkārtot līdz pat 4 reizēm gadā.

Otras acs ārstēšana ar Visudyne

Nav pieejami klīniskie dati, kas pamatotu vienlaicīgu otras acs ārstēšanu. Tomēr, ja ir nepieciešams veikt otras acs ārstēšanu, otras acs apstarošana ar gaismu jāveic tūlīt pēc pirmās acs apstarošanas, bet ne vēlāk kā 20 minūtes pēc infūzijas ievadīšanas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Visudyne terapija rūpīgi jāapsver pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai žults nosprostojumu. Pieredzes par šādu pacientu ārstēšanu nav. Tā kā verteporfīns galvenokārt izdalās ar žulti, iespējama verteporfīna iedarbības pastiprināšanās. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem verteporfīna iedarbība nav būtiski palielināta (skatīt „Biotransformācija” un „Eliminācija” 5.2. apakšpunktā) un tāpēc devas korekcija nav nepieciešama.

Visudyne ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Visudyne lietošana nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tomēr zāļu farmakoloģiskās īpašības neliecina par nepieciešamību veikt devas korekciju (skatīt „Biotransformācija” un „Eliminācija” 5.2. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Visudyne drošums un efektivitāte, lietojot pediatriskajā populācijā, nav pierādīta. Visudyne nav indicēts lietošanai šajā pacientu grupā.

Lietošanas veids

Šīs zāles paredzētas vienīgi ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā.

Visudyne aktivē ar gaismu, izmantojot piemērotas kontaktlēcas, ar diodes lāzeru caur lampas spraugu un uzmontētu optiskās šķiedras ierīci ģenerē netermisku sarkanu gaismu (viļņa garums $689\text{ nm} \pm 3\text{ nm}$). Lai nodrošinātu nepieciešamo gaismas devu – 50 J/cm^2 , izmantojot ieteikto gaismas intensitāti (600 mW/cm^2), ir nepieciešamas 83 sekundes.

Horoidālā neovaskularizācijas bojājuma apjoms (lielākā lineārā dimensija) tiek noteikts izmantojot fluorescento angiogrāfiju un *fundus* fotografēšanu. Ieteicamas *fundus* kameras ar palielinājuma diapazonu 2,4–2,6X. Terapijas laukam vajadzētu nosegt visu neovaskularizāciju, asinis un/vai bloķēto fluorescenci. Lai nodrošinātu ārstēšanas efektivitāti, gadījumos, kad bojājums ir slikti norobežots, papildus redzamajam bojājumam jāpārklāj vēl $500\text{ }\mu\text{m}$ zona. Koagulācijas nazālai malai nevajadzētu būt tuvāk par $200\text{ }\mu\text{m}$ optiskā diska temporālajai malai. Lielākais pārklātais laukums klīniskajos pētījumos pirmajā ārstēšanas reizē bija $6\text{ }400\text{ }\mu\text{m}$. Ārstējot bojājumus, kuri ir lielāki par laukumu, kuru varētu pārklāt, gaismas kūlim vajadzētu skart iespējami lielākās aktīvā bojājuma vietas.

Lai panāktu optimālu terapijas efektu, ir būtiski ievērot iepriekš sniegtos norādījumus.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Visudyne ir kontrindicēts arī pacientiem ar porfīriju un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt „Aknu darbības traucējumi” 4.2. apakšpunktā).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Fotosensitivitāte un gaismas iedarbība

Pacientiem, kuri saņem Visudyne, 48 stundas pēc infūzijas iestājas organisma jutība pret gaismu (fotosensitivitāte). Šajā laikā pacientiem jāizvairās no tiešas saules staru vai spilgtas iekštelpu gaismas (piemēram, solārijs, spilgta halogēno spuldžu gaisma vai spēcīgs apgaismojums operāciju zālēs vai

stomatoloģiskajos kabinetos) ietekmes uz neaizsargātu ādu, acīm vai citiem orgāniem. Jāizvairās arī ilgstoši uzturēties tādu gaismu emitējošu medicīnisku ierīču kā pulsa oksimetrs radītajā gaismā 48 stundu laikā pēc Visudyne saņemšanas.

Ja pacientiem pirmo 48 stundu laikā pēc infūzijas ir jāatstāj telpas dienas gaismas periodā, āda un acis ir jāaizsargā, valkājot aizsargājošu apģērbu un tumšas saulesbrilles. Aizsardzībai pret fotosensitivitātes reakcijām UV staru aizsargekrāni ir neefektīvi.

Vienmērīgs iekštelpu apgaismojums ir drošs. Pacientiem nav jāatrodas tumsā un tie jāmudina pakļaut savu ādu vienmērīga iekštelpu apgaismojuma iedarbībai, tādējādi tas, tā sauktās fotobalināšanas ceļā, palīdzēs zāles ātri izvadīt caur ādu.

Lietošana pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai žults nosprostojumu

Visudyne terapija rūpīgi jāapsver pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai žults nosprostojumu, jo pieredzes par šādu pacientu ārstēšanu nav. Tā kā verteporfīns galvenokārt izdalās ar žulti, iespējama verteporfīna iedarbības pastiprināšanās.

Smaga redzes pasliktinājuma risks

Pacientiem ar smagu redzes pasliktinājumu (atbilst 4 vai vairāk rindām) nedēļas laikā pēc terapijas nav atļauts ordinēt atkārtotus terapijas kursus – vismaz līdz laikam, kad redzes spēja ir atjaunojusies pakāpē, kāda tā bija pirms terapijas. Šajā gadījumā ārstējošam ārstam rūpīgi jāapsver nākamā terapijas kursa sniegtais ieguvums un potenciālais risks.

Šķīduma infūzijām ekstravazācija

Visudyne ekstravazācija, īpaši, ja skartais rajons ir pakļauts gaismas iedarbībai, var izraisīt spēcīgas sāpes, iekaisumu, tūsku, čūlu veidošanos un (ādas) krāsas maiņu injekcijas vietā. Lai atvieglotu sāpes, var būt nepieciešama terapija ar pretsāpju zālēm. Ziņots arī par lokalizētu (ādas) nekrozi pēc ekstravazācijas injekcijas vietā. Ekstravazācijas gadījumā infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Skartais rajons līdz tūskas un krāsas maiņas izzušanai rūpīgi jāaizsargā no tiešas spilgtas gaismas iedarbības. Injekcijas vietā ir jāliet aukstas kompreses. Lai izvairītos no ekstravazācijas, pirms Visudyne infūzijas sākuma ir jāpieslēdz brīvas plūsmas intravenozās infūzijas sistēma. Infūzijas sistēmas darbība ir jākontrolē. Infūzijai jāizmanto iespējami lielākā rokas vēna, vislabāk – elkoņa vēna. Jāizvairās no mazo vēnu, kas atrodas rokas aizmugures daļā, izmantošanas.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par sāpēm krūšu kurvī, vazovagālām un paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar Visudyne infūziju. Gan vazovagālās, gan paaugstinātas jutības reakcijas ir saistītas ar vispārējiem simptomiem, kā sinkopēm, svīšanu, reiboņiem, izsitumiem, elpas trūkumu, piesārtumu un asinsspiediena un sirds darbības izmaiņām. Retos gadījumos šīs reakcijas var būt smagas un iespējami krampji. Visudyne infūzijas laikā pacientam jāatrodas stingrā medicīniskā kontrolē.

Pacientiem, kuri saņēmuši Visudyne, novēroti anafilaktisku reakciju gadījumi. Ja infūzijas laikā vai pēc tās rodas anafilaktiska vai cita nopietna alerģiska reakcija, Visudyne lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Anestēzija

Nav klīnisko datu par Visudyne lietošanu pacientiem vispārējā anestēzijā. Injicējot Visudyne *bolus* injekcijas veidā sedatētām vai anestezētām cūkām devā, kas ievērojami pārsniedz cilvēkam ieteikto, tika novērotas nopietnas hemodinamikas izmaiņas, ieskaitot nāvi, kuru iespējams izraisīja komplementa aktivācija. Premedikācija ar difenhidramīnu mazināja šīs izpausmes, ļaujot secināt, ka histamīnam ir nozīme šo procesu izraisīšanā. Šīs parādības netika novērotas pie samaņas esošām, neseinatām cūkām vai jebkurām citām sugām, ieskaitot cilvēku. Verteporfīnam sasniedzot

koncentrāciju, kura vairāk kā 5 reizes pārsniedz plazmā paredzamo ārstēšanas laikā, novēroja nelielu komplementa aktivāciju cilvēka asinīs *in vitro*. Nav ziņu par klīniski būtisku komplementa aktivāciju klīniskajos pētījumos, taču pēcreģistrācijas uzraudzības laikā bija ziņojumi par anafilaktiskām reakcijām. Visudyne infūzijas laikā pacients rūpīgi jānovēro un jāapsver vispārējās anestēzijas nepieciešamība Visudyne terapijas laikā.

Citi brīdinājumi

Visudyne satur nelielu daudzumu butilhidroksitoluola (E321), kas kairina acis, ādu un gļotādas. Tādēļ tieša kontakta gadījumā tas jānomazgā ar lielu ūdens daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi cilvēkiem nav veikti.

Citas fotosensibilizējošas vielas

Ir iespējams, ka vienlaicīga citu fotosensibilizējošu zāļu (piemēram, tetraciklīna, sulfanilamīdu, fenotiazīna, sulfonilurīnvielas, hipoglikemizējošo zāļu, tiazīda grupas diurētisko līdzekļu un grizeofulvīna) lietošana var paaugstināt fotosensitivitātes reakciju iespēju. Tādēļ, lietojot Visudyne kopā ar citām zālēm, kurām piemīt fotosensibilizējoša iedarbība, jāievēro piesardzība (skatīt „Fotosensitivitāte un gaismas iedarbība” 4.4. apakšpunktā).

Vielas, kuras palielina verteporfirīna uzsūkšanos asinsvadu endotēlijā

Ir zināms, ka tādas vielas kā kalcija kanālu blokatori, polimikss B un staru terapija mēdz izmainīt asinsvadu endotēliju. Balstoties uz teorētiskiem datiem un, neskatoties uz klīnisku pierādījumu trūkumu, šīs vielas varētu palielināt verteporfirīna uzsūkšanos audos, ja tiek lietotas vienlaicīgi.

Brīvo radikāļu slazdi

Neskatoties uz to, ka nav klīnisku pierādījumu un, pēc teorētiskiem datiem spriežot, antioksidanti (piemēram, bēta karotīns) vai citas zāles, kuras darbojas kā brīvo radikāļu slazdi (piemēram, dimetilsulfoksīds (DMSO), formiāts, mannīts vai alkohols) varētu inaktivēt skābekļa reaktīvas formas, ko radīja verteporfirīns, tādā veidā samazināt tā aktivitāti.

Zāles, kuras darbojas pret asinsvadu oklūziju

Tā kā asinsvadu oklūzija ir galvenais verteporfirīna darbības mehānisms, teorētiski pastāv iespēja, ka līdzekļi, piemēram, vazodilatatori, un tās, kuras samazina trombu veidošanos un trombocītu agregāciju (piemēram, tromboksāna A2 inhibitori), var darboties kā verteporfirīna antagonisti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par verteporfirīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda teratogēnu ietekmi vienas sugas dzīvniekiem (žurkām) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Visudyne grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība (tikai, ja ieguvums attaisno risku auglim).

Barošana ar krūti

Verteporfirīns un tā diskābes metabolīts nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Tādēļ mātēm, kuras baro bērnus ar krūti, to ievadīt nav atļauts, vai arī zīdīšana uz 48 stundām pēc zāļu ievades ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par verteporfina ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Preklīniskajos pētījumos nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un genotoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo rezultātu klīniskā nozīme nav zināma. Pacienti reproduktīvajā vecumā jāinformē par fertilitātes datu trūkumu, un Visudyne drīkst ievadīt vienīgi individuāli izvērtējot iespējamā riska un ieguvuma attiecību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pēc terapijas ar Visudyne pacientiem var attīstīties pārejoši redzes traucējumi, piemēram, patoloģiska redze, redzes spējas pavājinājums vai redzes lauka defekti, kas var traucēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kamēr šādi simptomi saglabājas, pacientiem nav atļauts vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Vairums nevēlamo blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un tās ir pārejošas. Pacientiem ar patoloģisku miopiju novērotās blakusparādības bija līdzīgas tām, ko novēroja pacientiem ar AMD.

Visudyne (verteporfīns infūzijām) lietošanas laikā visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, tūska, iekaisums, ekstravazācija, izsitumi, asiņošana, (ādas) krāsas maiņa) un redzes traucējumi (tai skaitā neskaidra, miglaina redze, fotopsija, samazināts redzes asums, redzes lauka defekti, kā skotoma un melni plankumi).

Novērotas sekojošas nevēlamas blakusparādības, par kurām uzskata, ka tās ir saistītas ar Visudyne lietošanu. Blakusparādības norādītas pa sistēmas orgānu grupām un pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži	Paaugstināta jutība ¹ .
Nav zināmi	Anafilaktiska reakcija.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži	Hiperholesterīnēmija.
-------	-----------------------

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži	Sinkope, galvassāpes, reibonis ¹ .
Retāk	Hiperestēzija.
Nav zināmi	Vazovagālas reakcijas ¹ .

Acu bojājumi

Bieži	Smags redzes samazinājums ² , redzes traucējumi, piemēram, samazināts redzes asums, neskaidra, miglaina redze vai fotopsija, redzes lauka defekti, piemēram, skotoma, pelēks vai tumšs oreols un melni plankumi.
Retāk	Tīklenes atslāpošanās, tīklenes asiņošana, stiklveida ķermeņa asiņošana, tīklenes tūska.
Reti	Tīklenes išēmija (tīklenes vai horoidālo asinsvadu necaurīdība).
Nav zināmi	Tīklenes pigmentepitēlija plīsums, makulāra tūska.

Sirds funkcijas traucējumi

Nav zināmi	Miokarda infarkts ³ .
------------	----------------------------------

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk Hipertensija.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži Aizdusa¹.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži Slikta dūša.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži Fotosensitivitātes reakcijas⁴.

Retāk Izsitumi, nātrene, nieze¹.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži Sāpes injekcijas vietā, tūska injekcijas vietā, iekaisums injekcijas vietā, ekstravazācija injekcijas vietā, astēnija.

Retāk Paaugstinātas jutības reakcijas injekcijas vietā, asiņošana injekcijas vietā, ādas krāsas maiņa injekcijas vietā, drudzis, sāpes.

Reti Savārgums¹.

Nav zināmi Pūslīšu veidošanās injekcijas vietā, nekroze injekcijas vietā.

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas

Bieži Ar infūziju saistītas sāpes krūtīs⁵, ar infūziju saistītas reakcijas, kas primāri izpaužas kā sāpes mugurā^{5,6}.

¹ Ziņots par vazovagālām un paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar Visudyne infūziju. Vispārējie simptomi var būt galvassāpes, vājums, sinkopes, svīšana, reiboņi, izsitumi, nātrene, nieze, elpas trūkums, piesārtums un asinsspiediena un sirds darbības izmaiņas. Retos gadījumos šīs reakcijas var būt smagas un iespējami krampji.

² Smags redzes samazinājums, kas atbilst 4 vai vairāk rindām, septiņu dienu laikā pēc terapijas ir aprakstīts 2,1 % pacientu, kuri verteporfinu saņēma ar placebo kontrolētu III fāzes klīnisku oftalmoloģisku pētījumu laikā un mazāk kā 1 % pacientu nekontrolētos klīniskos pētījumos. Parādību galvenokārt novēroja tikai pacientiem ar slēptiem (4,9 %) vai minimāliem klasiskiem CNV bojājumiem vecuma izraisītas makulāras deģenerācijas (*Age-related Macular Degeneration* - AMD) gadījumā. Pacientiem, kuri saņēma placebo, parādību nenovēroja. Dažiem pacientiem redze daļēji atjaunojās.

³ Saņemti ziņojumi par miokarda infarkta gadījumiem (reizēm pat 48 stundu laikā pēc infūzijas), īpaši pacientiem ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības traucējumiem anamnēzē.

⁴ Fotosensitivitātes reakcijas (2,2 % pacientu, < 1 % Visudyne terapijas kursu) izpaužas kā saules apdegumi pēc atrašanās tiešos saules staros, parasti 24 stundu laikā pēc Visudyne terapijas kursa. No šādām reakcijām jāizvairās, ievērojot instrukcijas, kas attiecas uz aizsardzību pret fotosensibilizāciju un ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

⁵ Ar infūziju saistītas sāpes mugurā un krūtīs, kas var izstarot arī uz citām ķermeņa daļām, ieskaitot, bet ne tikai, uz iegurni, plecu joslu un ribām.

⁶ Paaugstināts muguras sāpju gadījumu biežums Visudyne grupas zāļu infūzijas laikā nav saistīts ne ar kādām hemolīzes vai alerģisku reakciju pazīmēm. Parasti infūzijas beigās muguras sāpes izzūd.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zāļu pārdozēšana un/vai gaismas iedarbība uz ārstēto aci var izraisīt neselektīvu normālo tīklenes asinsvadu necaurlaidību un, iespējams, smagu redzes samazinājumu.

Zāļu pārdozēšana var paildzināt pacienta fotosensitivitātes periodu. Šādā gadījumā pacientam nepieciešama ilgāka ādas un acu aizsardzība pret tiešas saules staru vai spilgta iekštelpu apgaismojuma iedarbību. Šī perioda ilgums ir proporcionāls pārdozēšanas pakāpei.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, antineovaskularizācijas preparāti, ATĶ kods: S01LA01

Darbības mehānisms

Verteporfīns, ko dēvē arī par benzoporfīrīna atvasinājumu monoskābēm (BPD-MA), sastāv no vienādas aktivitātes reģioizomēru – BPD-MA_C un BPD-MA_D – maisījuma attiecībā 1:1. Šo maisījumu izmanto kā gaismas aktivētas zāles (fotosensibilizatoru).

Pats verteporfīns, ja to lieto klīniskajai praksei ieteikto devu robežās, nav citotoksisks. Citotoksiskas vielas tas rada tikai tad, ja to skābekļa klātbūtnē aktivē ar gaismu. Ja porfīrīna absorbētā enerģija tiek nodota skābekļa molekulām, ģenerējas atomārs skābeklis ar ārkārtīgi augstu reaģēšanas spēju. Atomārais skābeklis tā izkliedes rajonā sagrauj bioloģiskās struktūras, kā rezultātā aizsprostojas asinsvadi un iestājas šūnu bojājumi un, noteiktos apstākļos, arī bojāeja.

PDT selektivitāti, izmantojot verteporfīnu, papildus lokālai aktivizācijai ar gaismu, pamato selektīva un ātra verteporfīna aizture strauji proliferējošās šūnās, ieskaitot arī endotēliju acs asinsvadu apvalka neovaskulāros jaunveidojumos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vecuma izraisīta makulāra deģenerācija ar galvenokārt klasiskiem subfoveāliem bojājumiem

Visudyne ir pētīts divos nejaušinātos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos (BPD OCR 002 A un B, vai vecuma izraisītas makulāras deģenerācijas fotodinamiskā ārstēšana [*Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy* - TAP]). Pavisam pētījumos tika iekļauti 609 pacienti (402 pacienti saņēma Visudyne, 207 – placebo).

Pētījumu mērķis bija pierādīt fotodinamiskas terapijas, kurā izmanto verteporfīnu, ilgtermiņa efektivitāti un drošību, ierobežojot redzes asuma samazinājumu pacientiem ar subfoveālu acs asinsvadu apvalka neovaskularizāciju sakarā ar vecuma izraisītu makulāru deģenerāciju.

Primārais (terapijas) efektivitātes kritērijs bija pacienta reakcija uz terapiju, kas ir definēta kā pacientu, kuriem pēc 12 mēnešiem redzes asums (mērījumi atbilstoši ETDRS tabulām), salīdzinot ar sākotnējo, samazinās par mazāk kā 15 zīmēm (atbilst 3 rindām), proporcionālā attiecība.

Pacientus pētījumā iekļāva pēc sekojošiem kritērijiem: vecums 50 gadi un vairāk, CNV pēc AMD, klasiski bojājumi CNV gadījumā (definēti kā spilgti izteikta zona, izmeklējot ar fluorescences vai angiogrāfijas metodi), subfoveāla CNV lokalizācija (bojājumi aptver foveālās avaskulārās zonas ģeometriskā centru), klasisko un slēpto CNV laukums ≥ 50 % kopējās bojājumu platības, lielākais attiecīgā bojājuma lineārais izmērs ≤ 9 makulārās fotokoagulācijas pētījuma (*Macular Photocoagulation Study* - MPS) diska laukumu, un vislabāk koriģētais redzes asums ārstētajā acī

robežās no 34 līdz 73 zīmēm (atbilst aptuveni 20/40 un 20/200). Ir atļauta slēptu CNV bojājumu (angiogrammā fluorescence nav izteikti norobežota) klātbūtne.

Pētījuma rezultāti pierāda, ka pēc 12 mēnešiem, salīdzinot pacientu daudzumu, kuri reaģē uz terapiju, Visudyne pārākums pār placebo ir statistiski ticams. Pētījumi pierāda 15 % atšķirību starp dažādām terapijas grupām (61 % Visudyne saņēmušo pacientu pret 46 % pacientu, kuri saņēma placebo, $p<0,001$, ITT analīze). Šo 15 % lielo atšķirību starp terapijas grupām apstiprina 24 mēnešus ilgi pētījumi (53 % Visudyne grupā, salīdzinot ar 38 % placebo gadījumā, $p<0,001$).

Pacientu apakšgrupā, kur galvenokārt bija diagnosticēti klasiski CNV bojājumi ($N=243$, Visudyne un placebo saņēma attiecīgi 159 un 84 pacienti), terapijas sniegtais ieguvums bija lielāks. Pēc 12 mēnešiem, salīdzinot grupās panāktos rezultātus, ārstētajiem pacientiem novēroja 28 % atšķirību (67 % pacientu, kurus ārstēja ar Visudyne, salīdzināja ar 39 % pacientu, kuri saņēma placebo, $p<0,001$). Ieguvums, kas saistīts ar veikto terapiju, saglabājās 24 mēnešus (59 % pret 31 %, $p<0,001$).

Saistība ar TAP pagarinājumu

Pacientiem, kuri pēc 24. mēneša turpināja nekontrolētu, atklātu Visudyne terapiju kā plānots, ilgtermiņa pagarinājuma dati liecināja, ka pēc 24. mēneša redzes uzlabošanās rezultāti var ilgt līdz pat 60 mēnešiem.

TAP pētījumā ar visiem bojājuma veidiem vidējais uzsākto terapiju skaits gadā bija 3,5 pirmajā gadā pēc diagnozes uzstādīšanas un 2,4 otrajā gadā nejausinātā, placebo kontrolētā fāzē, un 1,3 trešajā gadā, 0,4 ceturtajā gadā un 0,1 piektajā gadā atklātā pagarinājuma fāzē.

Nekādas papildus drošības sakarības netika novērotas.

Vecuma izraisīta makulāra deģenerācija ar slēptiem, ne-klasiskiem bojājumiem

Zāļu lietošanas ieguvums AMD pacientu grupā ar slēptu subfoveālu CNV un liecībām par nesenu vai esošu slimības progresiju nav pilnībā pierādīts.

Tika veikti divi nejausināti, ar placebo kontrolēti, dubultmaskēti daudzcentru 24 mēnešus ilgi pētījumi (BPD OCR 003 AMD vai AMD verteporfīna fotodinamiskā terapija [Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD - VIP-AMD] un BPD OCR 013 vai Visudyne lietošana pie slēptas horoidālas neovaskularizācijas [Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization - VIO]) AMD slimniekiem, kuriem raksturīgs slēpts, ne-klasisks subfoveāls CNV.

VIO pētījumā tika iekļauti pacienti ar slēptu, ne-klasisku subfoveālu CNV un redzes asumu 73-34 zīmes (20/40-20/200), un pacienti ar MPS diska bojājumiem >4 un redzes asumu <65 zīmes ($<20/50$). Šajā pētījumā tika iekļauti 364 pacienti (244 pacientus ārstēja ar verteporfīnu, 120 saņēma placebo). Terapijas primārie efektivitātes parametri bija līdzīgi tiem, ko ieguva TAP (skatīt iepriekš), papildus nosakot vēl vienu pārbaužu galapunktu – 24. mēnesi. Papildus tika noteikts vēl viens efektivitātes parametrs: pacientu, kuriem pēc 12 un 24 mēnešiem redzes asums, salīdzinot ar sākotnējo, samazinās par mazāk kā 30 zīmēm (atbilst 6 līnijām), proporcionālā attiecība. Pētījuma rezultāti neuzrādīja statistiski nozīmīgu zāļu primārās efektivitātes parametru uzlabojumu ne 12. mēnesī (15 zīmju grupā pacientu reakcija uz terapiju 62,7 % pret 55,0 %, $p=0,150$; 30 zīmju grupā pacientu reakcija uz terapiju 84,0 % pret 83,3 %, $p=0,868$), ne arī 24. mēnesī (15 zīmju grupā pacientu reakcija uz terapiju 53,3 % pret 47,5 %, $p=0,300$; 30 zīmju grupā pacientu reakcija uz terapiju 77,5 % pret 75,0 %, $p=0,602$). Visudyne pacientu grupā, salīdzinot ar placebo, tika novērots procentuāli lielāks blakusparādību skaits (88,1 % pret 81,7 %), saistīto blakusparādību skaits (23,0 % pret 7,5 %), terapijas pārtraukšanas gadījumu skaits (11,9 % pret 3,3 %) un nāves gadījumu skaits ($n=10$ [4,1 %] pret $n=1$ [0,8 %]). Neviens no šiem nāves gadījumiem netika saistīts ar ārstēšanu.

VIP-AMD pētījumā tika iekļauti pacienti ar slēptu, ne-klasisku subfoveālu CNV un redzes asumu >50 zīmes (20/100). Šajā pētījumā tika iekļauti arī pacienti ar vai klasisku CNV un redzes asumu >70 zīmes (20/40). Šajā pētījumā tika iekļauti 339 pacienti (225 pacientus ārstēja ar verteporfīnu, 114 saņēma placebo). Terapijas efektivitātes parametri bija līdzīgi tiem, ko ieguva TAP un VIO (skatīt

iepriekš). 12. mēnesī pētījuma rezultāti nekādu statistiski nozīmīgu zāļu primārās efektivitātes parametru uzlabojumu neuzrādīja (pacientu reakcija uz terapiju 49,3 % pret 45,6 %, $p=0,517$). 24. mēnesī, salīdzinot ar placebo, novēroja statistisku nozīmīgu atšķirību (12,9 %) par labu Visudyne (46,2 % pret 33,3 %, $p=0,023$). Pacientu grupā ar slēptiem, ne-klasiskiem bojājumiem ($n=258$), salīdzinot ar placebo, novēroja statistisku nozīmīgu atšķirību (13,7 %) par labu Visudyne (45,2 % pret 31,5 %, $p=0,032$). Visudyne pacientu grupā, salīdzinot ar placebo, procentuāli tika novērots lielāks blakusparādību skaits (89,3 % pret 82,5 %), saistīto blakusparādību skaits (42,7 % pret 18,4 %) un terapijas pārtraukšanas gadījumu skaits (6,2 % pret 0,9 %). Visudyne pacientu grupā bija procentuāli neliels nāves gadījumu skaits ($n=4$ [1,8 %] pret $n=3$ [2,6 %]); neviens no šiem nāves gadījumiem netika saistīts ar ārstēšanu.

Patoloģiska miopija

Ir veikts viens daudzcentru, dubultmaskēts, nejaušināts pētījums (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) ar pacientiem ar subfoveālu acs asinsvadu apvalka neovaskularizāciju, ko ir izraisījusi patoloģiska miopija. Pavisam pētījumā tika iekļauti 120 pacienti, no kuriem 81 saņēma Visudyne, bet 39 – placebo. Zāļu lietošana un atkārtota terapija tika veikta tāpat kā AMD pētījumu laikā.

12. mēnesī novēroja Visudyne lietošanas panākto ieguvumu attiecībā uz tā primāro efektivitāti (pacientu procentuālā daļa, kuriem redzes asuma samazinājums bija mazāks par 3 rindām) – 86 % lietojot Visudyne pret 67 % placebo gadījumā ($p=0,011$). Pacientu procentuālā daļa, kuriem redzes asuma zudums bija mazāks par 1,5 rindām Visudyne un placebo lietošanas gadījumā bija attiecīgi 72 % un 44 % ($p=0,003$).

24. mēnesī 79 % Visudyne pacientiem salīdzinot ar 72 % placebo lietošanas pacientiem, kuriem redzes asuma samazinājums bija mazāks par 3 rindām ($p=0,38$). Pacientu procentuālā daļa, kam redzes asuma zudums bija mazāks par 1,5 rindām Visudyne un placebo lietošanas gadījumā bija attiecīgi 64 % un 49 % ($p=0,106$).

Minētais liecina, ka laika gaitā klīniskais ieguvums var samazināties.

Saistība ar VIP-PM pagarinājumu

Pacientiem, kuri pēc 24. mēneša turpināja nekontrolētu, atklātu Visudyne terapiju kā plānots, ilgtermiņa pagarinājuma dati liecināja, ka pēc 24. mēneša redzes uzlabošanās rezultāti var ilgt līdz pat 60 mēnešiem.

VIP-PM pētījumā ar patoloģisku miopiju vidējais uzsākto terapiju skaits gadā bija 3,5 pirmajā gadā pēc diagnozes uzstādīšanas un 1,8 otrajā gadā nejaušinātā, placebo kontrolētā fāzē, un 0,4 trešajā gadā, 0,2 ceturtajā gadā un 0,1 piektajā gadā atklātā pagarinājuma fāzē.

Nekādas papildus drošības sakarības netika novērotas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Abiem verteporfirīna reģioizomēriem ir līdzīgas farmakokinētiskas īpašības, kas attiecas uz sadalījumu un elimināciju, un, līdz ar to var uzskatīt, ka no farmakokinētiska viedokļa abi izomēri ir pilnvērtīgi verteporfirīns.

Izkliede

Pacientu mērķa grupā pēc 10 minūšu ilgas 6 vai 12 mg/m² ķermeņa virsmas lielu zāļu devu infūzijas tā C_{max} attiecīgi ir aptuveni 1,5 un 3,5 µg/ml. Pēc 10 minūšu ilgas infūzijas ar zāļu devu intervālā 3-14 mg/m² izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija apmēram 0,60 l/kg un klīrenss – apmēram 101 ml/h/kg. Visu Visudyne devu gadījumā maksimālā novērotā plazmas koncentrācijas mainība tūlīt pēc infūzijas beigām vai gaismas iedarbības laikā atsevišķiem pacientiem ir 2 kārtīga (C_{max} apstākļos).

Cilvēka asinīs 90 % verteporfīna saistās plazmā, 10 % – ar asins šūnām, no kuriem ļoti neliels daudzums saistās ar (šūnu) membrānām. Cilvēka plazmā 90 % verteporfīna saistās ar plazmas lipoproteīnu frakcijām, bet aptuveni 6 % saistās ar albumīniem.

Biotransformācija

Verteporfīna struktūrā ietilpstošo estera grupu hidrolizē plazmas un aknu esterāzes, kā rezultātā veidojas benzoporfīrīna atvasinājums – diskābe BPD-DA. BPD-DA arī ir fotosensibilizējoša viela, tomēr tā sistēmiskā iedarbība ir vāja (5 līdz 10 % verteporfīna iedarbības liecina, ka vairums aktīvās vielas devas tiek eliminēts neizmainītā veidā). Pētījumi *in vitro* neliecina par nozīmīgiem ar citohroma P450 enzīmiem saistītiem oksidatīviem vielmaiņas procesiem.

Eliminācija

Verteporfīna eliminācijas no plazmas pusperioda vidējais ilgums ir no 5 līdz 6 stundām.

Verteporfīna un BPD-DA kopējais ar urīnu izvadītais daudzums ir mazāks par 1 % (devas), kas liecina, ka zāles izdalās kopā ar žulti.

Linearitāte/nelinearitāte

Iedarbības pakāpe un maksimālā koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai intervālā no 6 līdz 20 mg/m².

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Neskatoties uz to, ka vidējā plazmas C_{max} un AUC vērtības gados vecākiem cilvēkiem, kuri saņem verteporfīrīnu, ir austākas nekā jauniem brīvprātīgiem vai pacientiem, nevar uzskatīt, ka šīs izmaiņas ir klīniski nozīmīgas.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā ar pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (iestāšanas brīdī divos aknu funkciju pārbaužu testos novērotas novirzes), AUC un C_{max} būtiski neatšķīrās no kontroles grupas. Tomēr eliminācijas pusperiods bija būtiski palielināts par apmēram 20 %.

Nieru darbības traucējumi

Nav ziņojumu par verteporfīrīna farmakokinētiskiem pētījumiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Verteporfīrīna un tā metabolītu izvadīšana caur nierēm ir minimāla (<1 % no verteporfīrīna devas), un tādējādi ir maz ticams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var būt klīniski nozīmīgas izmaiņas verteporfīrīna iedarbībā.

Etniskās grupas/rases

Tika ziņots, ka veseliem eiropēdās rases un japāņu vīriešiem verteporfīrīna farmakokinētika pēc 6 mg/m² devas 10 minūšu ilgās infūzijas veidā bija līdzīga.

Dzimuma ietekme

Lietojot paredzēto devu, dzimums būtiski neietekmē farmakokinētiskus rādītājus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienas devas vai atkārtotu devu toksicitāte

Akūtai un no gaismas atkarīgai verteporfīrīna toksicitātei bija raksturīgs no devas atkarīgs lokalizēts dziļo audu bojājums, kas ir fotodināmiskās terapijas ar verteporfīrīnu farmakoloģiska efekta sekas. Toksicitāte, kura novērota pēc verteporfīrīna vairākām devām bez gaismas, bija saistīta galvenokārt ar

ietekmi uz hematopoēzes sistēmu. Šīs ietekmes pakāpe un smagums bija konsekvents visos pētījumos un bija atkarīgs no zāļu devas un tās lietošana ilguma.

Toksiskā ietekme uz acīm

Zāļu toksiskās ietekmes uz veselu trušu un pētiķu acīm, jo īpaši uz tīkleni un acs asinsvadu apvalku, intensitāte korelē ar saņemto zāļu un gaismas devu, kā arī apstrādes ar gaismu ilgumu. Pētot zāļu toksisko ietekmi uz normālu suņu acs tīkleni, verteporfinu ievadot intravenozi un pakļaujot to acis apkārtējās gaismas ietekmei, ar terapiju saistīta toksiska ietekme uz acīm nav pierādīta.

Reproduktīva toksicitāte

Grūsnām žurkām verteporfirīna 10 mg/kg/dienā devas lietošana intravenozi (aptuveni 40- kārtīgi pārsniedz cilvēkam lietoto devu 6 mg/m² pamatojoties uz AUC_{inf} salīdzinot ar sieviešu dzimuma žurkām) bija saistīta ar palielinātu anoftalmijas/mikroftalmijas biežumu un 25 mg/kg/dienā devas lietošana (aptuveni 125- kārtīgi pārsniedz cilvēkam lietoto devu 6 mg/m² pamatojoties uz AUC_{inf} salīdzinot ar sieviešu dzimuma žurkām) bija saistīta ar palielinātu ribu deformācijas un anoftalmijas/mikroftalmijas biežumu. Trušiem netika novērota teratogēna iedarbība, lietojot devu, kura nepārsniedz 10 mg/kg/dienā (aptuveni 20- kārtīgi pārsniedz cilvēkam lietoto devu 6 mg/m² pamatojoties uz ķermeņa virsmu).

Ievadot intravenozas injekcijas veidā verteporfīna devas līdz 10 mg/kg/dienā (aptuveni 60- un 40- kārtīgi pārsniedz cilvēkam lietoto devu 6 mg/m² pamatojoties uz AUC_{inf} salīdzinot attiecīgi ar vīriešu un sieviešu dzimuma žurkām), nav novērota ietekme uz vīriešu un sieviešu dzimuma žurku fertilitāti.

Kancerogenitāte

Netika veikti pētījumi, lai izvērtētu verteporfirīna kancerogēnu potenciālu.

Mutagenitāte

Verteporfirīns nebija genotoksisks, veicot parastās genotoksicitātes pārbaudes gaismas klātbūtnē vai bez tās. Tomēr fotodināmiskā terapija (FDT) sekmē skābekļa reaktīvu formu veidošanos, un tika ziņots, ka lietošanas rezultātā var rasties DNS bojājumi, tai skaitā DNS pavedienu pārrāvumi, pret sārmjiem jutīgas vietas, DNS degradācija un DNS-olbaltumvielu krusteniskas saites un, kā rezultātā, hromosomu aberācijas, māsu hromatīdu apmaiņa (*sister chromatid exchanges*) un mutācijas. Nav zināms, kā iespējams DNS bojājums ar FDT var izpausties kā risks cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Olu fosfatidilglicerīns
Dimiristola fosfatidilholīns
Askorbilpalmitāts
Butilhidroksitoluols (E321)

6.2. Nesaderība

Visudīne nātrija hlorīda šķīdumā izgulsnējas. Izmantot parastos nātrija hlorīda šķīdumus vai citus parenterāli ievadāmus šķīdumus nav atļauts.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Uzglabāšanas laiks noslēgtā flakonā

4 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc šķīdināšanas un atšķaidīšanas

Lietošanas laikā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte tika noteikta temperatūrā 25°C līdz 4 stundām. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles vēlams izlietot nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas ilgumu un lietošanas papildnoteikumiem atbildību nes lietotājs, un lietošanas laika periodam parasti nevajadzētu pārsniegt 4 stundas temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

15 mg pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai vienreizējas lietošanas stikla flakonā (I. klase), kas noslēgts ar bromobutīla (butilgumijas) aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu.

Iepakojums satur 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lai iegūtu 7,5 ml 2,0 mg/ml šķīdumu, Visudyne ir jāšķīdina 7,0 ml injekciju ūdens. Izšķīdināts Visudyne ir opaliscējošs tumši zaļš šķīdums. Pagatavoto Visudyne šķīdumu pirms lietošanas ieteicams vizuāli pārbaudīt uz piemaisījumu daļiņām un krāsas izmaiņām. Ja nepieciešama 6 mg/m² liela deva (skatīt 4.2. apakšpunktu), nepieciešamais Visudyne šķīduma daudzums jāatšķaida ar glikozes 50 mg/ml (5 %) injekciju šķīdumu līdz 30 ml tilpumam. Nātrija hlorīda šķīdumus izmantot nav atļauts (skatīt 6.2. apakšpunktu). Ieteicams izmantot standarta infūzijas sistēmas filtru ar hidrofilām membrānām (piemēram, no poliēstersulfona) un poru izmēru ne mazāku par 1,2 µm.

Flakonu un tajā pārpalikušās pagatavotā šķīduma porcijas pēc vienreizējās lietošanas ir jāiznīcina.

Ja zāles ir izlijušas, jāierobežo to izplatība un jāsaslauka ar mitru salveti. Jāizvairās no kontakta ar acs gļotādu un ādu. Ieteicams lietot gumijas cimdsus un acu aizsarglīdzekļus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/140/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 27. jūlijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 5. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Visudyne 15 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Verteporfinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 15 mg verteporfīna. Pēc izšķīdināšanas, 1 ml satur 2 mg verteporfīna. 7,5 ml pagatavotā šķīduma satur 15 mg verteporfīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts, dimiristola fosfatidilholīns, olu fosfatidilglicerīns, askorbilpalmitāts, butilhidroksitoluols (E321).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons ar pulveri.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdināšanai nav atļauts izmantot nātrija hlorīda šķīdumu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāšanas laiks pēc šķīdināšanas un atšķaidīšanas: skatīt lietošanas instrukciju.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc vienreizējās lietošanas flakonu un pagatavotā šķīduma neizlietoto daļu jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/140/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Visudyne 15 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Verteporfinum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Katrs flakons satur 15 mg verteporfīna

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Visudyne 15 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai *Verteporfīns (Verteporfinum)*

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Visudyne un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Visudyne saņemšanas
3. Kā saņemt Visudyne
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Visudyne
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Visudyne un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Visudyne

Visudyne satur aktīvo vielu verteporfīnu, ko aktivizē ar lāzera gaismas staru un ko izmanto ārstēšanas metodē ko sauc par fotodinamisko terapiju. Kad Jūs saņemsiet Visudyne infūziju, tas pa asinsvadiem izplatīsies visā organismā, tai skaitā arī asinsvados acs mugurējā daļā. Kad lāzera gaismas stars nonāk acī, Visudyne tiek aktivēts.

Kādam nolūkam Visudyne lieto

Visudyne izmanto vecuma izraisītas makulāras deģenerācijas „mitrās” formas un patoloģiskas miopijas ārstēšanai.

Šo slimību rezultātā zūd redzes spēja. Redzes zudumu izraisa jaunu asinsvadu veidošanās (acs asinsvadu apvalka neovaskularizācija), kas bojā acs tīkleni (gaismjutīgu membrānu, kas atrodas acs mugurējā daļā). Pastāv divi acs asinsvadu apvalka neovaskularizācijas veidi – klasiskais un slēptais.

Visudyne galvenokārt izmanto, lai ārstētu klasisku acs asinsvadu apvalka neovaskularizāciju pieaugušajiem ar vecuma izraisītu makulāru deģenerāciju, kā arī visu veidu acs asinsvadu apvalka neovaskularizācijas ārstēšanai pieaugušajiem ar patoloģisku miopiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Visudyne saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt Visudyne šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret verteporfīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **porfīrija** (reta slimība, kas var izraisīt paaugstinātu jutību pret gaismu);
- ja Jums ir jebkādi smagi **aknu darbības traucējumi**.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, **pastāstiet par to savam ārstam. Jūs nedrīkstat saņemt Visudyne.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Visudyne saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums parādās jebkādas ar infūziju saistītas problēmas vai **simptomi**, piemēram, sāpes krūtīs, svīšana, reibonis, izsitumi, elpas trūkums, pietvīkums,

neregulāra sirdsdarbība vai krampji, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai medmāsai, jo infūzija ir jāpārtrauc un Jūsu simptomi nekavējoties jāārstē. Ar infūziju saistīti traucējumi var ietvert arī pēkšņu samaņas zudumu.

- **Ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai žults nosprostojums**, pastāstiet par to savam ārstam pirms Visudyne saņemšana.
- **Ja infūzijas laikā Visudyne nonāk ārpus vēnas**, un īpaši, ja skartais rajons pakļauts gaismas iedarbībai, iespējamās sāpes, tūska, čūlu veidošanās un ādas krāsas maiņa noplūdes vietā. Ja tā noticis, infūzija jāpārtrauc un uz ādas jāliek aukstas kompreses. Līdz laikam, kad ādas krāsa kļūst normāla, tā rūpīgi jāsargā no gaismas. Jums var būt nepieciešams lietot pret sāpju zāles;
- **Pēc infūzijas Jūsu organisms uz 48 stundām kļūs jutīgs pret gaismu**. Šai laikā izvairieties no tiešas saules gaismas, spilgtas iekštelpu apgaismojuma iedarbības, piemēram, solārijā, spilgtā apgaismojuma ar halogēnu lampām, lieljaudas apgaismojuma, ko izmanto ķirurģijas vai stomatoloģijas vajadzībām, vai no tādu gaismu emitējošu medicīnisku ierīču gaismas kā pulsa oksimetri (lieto, lai noteiktu skābekļa daudzumu asinīs). Ja pirmo 48 stundu laikā pēc terapijas Jums ir jāatstāj telpas, Jums, lai aizsargātu savu ādu un acis, ir jāizmanto aizsargājošs apģērbs un tumšas saulesbrilles. Saulesargi aizsardzību nenodrošina. Parastā iekštelpu apgaismojumā atrasties ir droši.
- **Jums nav jāatrodas tumsā**, jo normāla iekštelpu apgaismojuma iedarbība palīdz Jūsu organismam ātrāk atbrīvoties no Visudyne.
- **Ja pēc terapijas Jums ir jebkādas problēmas ar acīm**, piemēram, redzes zudums, informējiet par to savu ārstu.

Citas zāles un Visudyne

Pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat sekojošas zāles, jo tās var paaugstināt Jūsu jutību pret gaismu:

- tetraciklīnus vai sulfonamīdus (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai),
- fenotiazīdus (lieto psihisku slimību, sliktas dūšas vai vemšanas ārstēšanai),
- sulfonilurīnvielas atvasinājumus (lieto diabēta ārstēšanai),
- zāles, ko lieto cukura līmeņa pazemināšanai asinīs,
- tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus (lieto augsta asinsspiediena pazemināšanai),
- grizeofulvīnu (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai),
- kalcija kanālu blokatori (lieto paaugstināta asinsspiediena, stenokardijas sirds ritma traucējumu ārstēšanai),
- antioksidanti, piemēram, bēta karotīns vai zāles, kuras var savākt vai inaktivēt brīvus radikāļus (piemēram, dimetilsulfoksīds (DMSO), formiāts, mannīts un alkohols),
- vazodilatatori (lieto, lai paplašinātu asinsvadus glūdas muskulatūras atslābšanas rezultātā),
- vai, ja Jums tagad veic staru terapijas kursu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ir ļoti maza pieredze par Visudyne lietošanu grūtniecēm. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, svarīgi par to pastāstīt savam ārstam. Jūs drīkstat saņemt Visudyne tikai tad, ja Jūsu ārsts to uzskata par absolūti nepieciešamu.
- Verteporfīns nelielā daudzumā izdalās ar cilvēka mātes pienu. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam. Viņš/viņa izlems, vai Jūs drīkstat saņemt Visudyne. Ieteicams, ka gadījumā, ja Jums jāievada Visudyne, pēc zāļu ievades barošana ar krūti jāpārtrauc uz 48 stundām.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Visudyne terapijas Jums iespējamās dažas redzes patoloģijas, piemēram, redzes traucējumi vai samazināšanās, kas var būt pārejošas. Ja tas Jums ir noticis, nevadiet transportlīdzekļus, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus, līdz Jūsu redzes spēja uzlabojas.

Visudyne satur nelielu daudzumu butilhidroksitoluola (E321).

Šī sastāvdaļa kairina acis, ādu un gļotādas. **Ja nonākat tiešā kontaktā ar Visudyne, Jums tas ļoti rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.**

3. Kā saņemt Visudyne

Ārstēšana ar Visudyne ir divpakāpju process:

- Vispirms Jūsu ārsts vai farmaceits sagatavos Visudyne infūziju šķīdumu. To Jums vēnā ievadīs Jūsu ārsts vai medmāsa pilienu infūzijas (intravenozas infūzijas) veidā.
- Nākamais solis ir Visudyne aktivācija acī 15 minūtes pēc infūzijas sākuma. Jūsu ārsts Jums uz acs uzliks īpašu kontaktlēcu un apstrādās to ar īpašu lāzera ierīci. Lai nodrošinātu gaismas devu, kas nepieciešama Visudyne aktivācijai, ir vajadzīgas 83 sekundes. Šajā laikā Jums ir jāievēro sava ārsta norādījumi un acīm jābūt miera stāvoklī.

Ja nepieciešams, Visudyne terapiju iespējams atkārtot ik pēc 3 mēnešiem līdz pat 4 reizēm gadā.

Lietošana bērniem

Visudyne paredzēts lietošanai vienīgi pieaugušajiem un nav indicēts lietošanai bērniem.

Ja esat saņēmis Visudyne vairāk nekā noteikts

Visudyne pārdozēšana var paildzināt Jūsu organisma gaismas jutības periodu un Jums var būt nepieciešamība ilgāk nekā 48 stundas ievērot pasākumus aizsardzībai pret gaismu, kas aprakstīti 2. punktā. Piemērotu padomu Jums sniegs ārsts.

Visudyne un gaismas pārdozēšana ārstētajā acī var izraisīt smagu redzes zudumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt smagas:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- **Acu bojājumi:** smags redzes samazinājums (samazinājums par 4 vai vairāk līnijām 7 ārstēšanas dienu laikā), redzes traucējumi, piemēram, neskaidra/miglaina redze, zibšņi acīs, vājināta redzes spēja un redzes lauka defekti ārstētajā acī, kā pelēks vai tumšs oreols, aklie plankumi un melni plankumi
- **Vispārēji traucējumi:** paaugstināta jutība (alerģiskas reakcijas), sinkope (ģībonis), galvassāpes, reibonis, elpas trūkums.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- **Acu bojājumi:** tīklenes un stiklveida ķermeņa (dzidra gēlveida viela, kas aizpilda acs ābolu aiz acs lēcas) asiņošana, pietūkums vai šķidruma aizture tīklenē un tīklenes dislokācija ārstētajā acī.
- **Reakcijas infūzijas vietā:** tāpat kā citu veidu injekciju gadījumā, dažiem pacientiem var attīstīties asiņošana injekcijas vietā, ādas krāsas maiņa un paaugstinātas jutības reakcijas. Ja tas notiek ar Jums, ādas rajons, kur parādījies zaļš krāsojums, līdz tā izzušana ir jutīgs pret gaismu.
- **Vispārēji traucējumi:** izsitumi, nātrene, nieze.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem)

- **Acu bojājumi:** asinsrites samazinājums tīklenē vai acs asinsvadu apvalkā (acs daļa, kur atrodas asinsvadi) ārstētajā acī.
- **Vispārēji traucējumi:** slikta pašsajūta.

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- **Acu bojājumi:** tīklenes krāsainās daļas plīsums, pietūkums vai šķidruma aizture makulā.
- **Vispārēji traucējumi:** vazovagālas reakcijas (ģībonis) svīšana, pietvīkums vai asinsspiediena izmaiņas. Retos gadījumos vazovagālas un paaugstinātas jutības reakcijas var būt smagas un iespējami krampji.
- Saņemti ziņojumi par **infarkta** gadījumiem (reizēm pat 48 stundu laikā pēc Visudyne lietošanas), īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijuši sirds darbības traucējumi. Gadījumā, ja ir aizdomas par infarkta rašanos, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.
- Lokalizēta ādas audu atmiršana (nekroze).

Ja Jums rodas kaut kas no augstāk minētā, **nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības:

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)

- **Reakcijas infūzijas vietā:** tāpat kā citu veidu injekciju gadījumā, dažiem pacientiem attīstījās sāpes, pietūkums, iekaisums un izdalījumi infūzijas vietā.
- **Vispārēji traucējumi:** slikta dūša (nelabums), saules apdegumiem līdzīgas reakcijas, nogurums, ar infūziju saistītas reakcijas, kas primāri izpaužas kā sāpes krūtīs vai mugurā, un paaugstināts holesterīna līmenis.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)

- **Vispārēji traucējumi:** sāpes, paaugstināts asinsspiediens, paaugstināta jutība un drudzis.

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- **Reakcijas infūzijas vietā:** tāpat kā citu veidu injekciju gadījumā, dažiem pacientiem radās čūla.
- **Vispārēji traucējumi:** sirds darbības ātruma izmaiņas. Ar infūziju saistītas reakcijas, kas var izstarot arī uz citām ķermeņa daļām, piemēram, bet ne tikai, iegurni, pleciem un ribām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Visudyne

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ir pierādīta 4 stundas ilga preparāta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā. No mikrobioloģijas viedokļa lietošanai sagatavotas zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja to nekavējoties neizlieto, par glabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs. Parastos apstākļos, sargājot no gaismas un 25°C temperatūrā, uzglabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 4 stundas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Visudyne satur

- Aktīvā viela ir verteporfīns. Viens flakons satur 15 mg verteporfīna. Pēc izšķīdināšanas, 1 ml satur 2 mg verteporfīna. 7,5 ml pagatavotā šķīduma satur 15 mg verteporfīna.
- Citas sastāvdaļas ir dimiristola fosfatidilholīns, olu fosfatidilglicerīns, askorbilpalmitāts, butilhidroksitoluols (E321) un laktozes monohidrāts.

Visudyne ārējais izskats un iepakojums

Visudyne ir pulveris, kura krāsa ir no tumši zaļas līdz melnai. Pulveris iepildīts dzidra stikla flakonos. Pirms lietošanas pulveris ir jāšķīdina ūdenī, veidojot opaliscējošu tumši zaļu šķīdumu.

Visudyne ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 flakonu ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

Ražotājs

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Lai iegūtu 7,5 ml 2,0 mg/ml šķīdumu, Visudyne atšķaida ar 7,0 ml injekciju ūdens. Atšķaidīts Visudyne ir opaliscējoši tumši zaļš šķīdums. Atšķaidītu Visudyne pirms lietošanas ieteicams vizuāli pārbaudīt uz piemaisījumu daļiņām un krāsas izmaiņām. Ja nepieciešama deva 6 mg/m² ķermeņa virsmas (terapijai ieteicamais devas lielums), nepieciešamais Visudyne šķīduma daudzums jāatšķaida ar glikozes 50 mg/ml (5 %) injekciju šķīdumu līdz 30 ml tilpumam. Nātrija hlorīda šķīdumus izmantot nav atļauts. Ieteicams izmantot standarta infūziju sistēmas filtru ar hidrofilām membrānām (piemēram, no poliēstersulfona) un poru izmēru ne mazāku par 1,2 μm.

Uzglabāšanas apstākļi aprakstīti šīs lietošanas instrukcijas 5. punktā.

Flakonu un tajā pārpalikušās pagatavotā šķīduma porcijas pēc vienreizējās lietošanas ir jāiznīcina.

Ja preparāts ir izlijis, jāierobežo tā izplatība un jāsaslauka ar mitru salveti. Jāizvairās no kontakta ar acs gļotādu un ādu. Ieteicams lietot gumijas cimdus un acu aizsarglīdzekļus. Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.