

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Visudyne 15 mg prášok na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mg verteporfínu.

Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 2 mg verteporfínu. 7,5 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 15 mg verteporfínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok

Tmavozelený až čierny prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Visudyne je indikovaný na liečbu

- dospelých s vekom podmienenou exsudatívnou (vlhkou) degeneráciou makuly (AMD) s predominantne klasickou subfoveálnou neovaskularizáciou chorioidey (CNV) alebo
- dospelých so subfoveálnou neovaskularizáciou chorioidey v dôsledku patologickej myopie.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Visudyne majú podávať len oftalmológovia so skúsenosťami v liečbe pacientov s degeneráciou makuly podmienenou vekom alebo s patologickou myopiou.

#### Dávkovanie

##### Dospelí vrátane starších (vo veku $\geq 65$ rokov)

Fotodynamická liečba (PDT) Visudynom je dvojstupňový proces:

Prvý krok je 10 minút trvajúca intravenózna infúzia Visudynu v dávke 6 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela, zriedená v 30 ml infúzneho roztoku (pozri časť 6.6).

Druhý krok je aktivácia Visudynu svetlom 15 minút po začiatku infúzie (pozri „Spôsob podávania“).

Pacientov je potrebné každé 3 mesiace znova vyšetriť. V prípade opätovného presakovania z CNV možno podať liečbu Visudynom až 4-krát za rok.

##### Liečba druhého oka Visudynom

Nie sú klinické údaje, ktoré by svedčili v prospech súčasnej liečby druhého oka. Ak sa však liečba druhého oka považuje za potrebnú, má sa aplikovať svetlo do druhého oka ihneď po aplikácii svetla do prvého oka, ale nie neskôr ako 20 minút od začiatku infúzie.

## Osobitné populácie

### *Porucha funkcie pečene*

Liečba Visudyne sa má starostlivo zvážiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo biliárnou obštrukciou. Nie sú dostupné skúsenosti u týchto pacientov. Pretože verteporfín sa primárne vylučuje žľazou (hepatálne), je možná zvýšená expozícia verteporfínu. Expozícia verteporfínu nie je významne zvýšená u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (pozri „Biotransformácia“ a „Eliminácia“ v časti 5.2) a nevyžaduje žiadnu úpravu dávky.

Visudyne je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

### *Porucha funkcie obličiek*

Visudyne sa nesledoval u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Farmakologické vlastnosti však nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri „Biotransformácia“ a „Eliminácia“ v časti 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Visudyne u detí neboli stanovené. Visudyne nie je indikovaný u tejto populácie.

## Spôsob podávania

Tento liek je určený len na intravenóznú infúziu.

Na aktiváciu Visudyne svetlom sa používa diódový laser generujúci studené červené svetlo (vlnová dĺžka  $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$ ) cez zariadenie s optickým vláknom namontované na štrbinovej lampe a vhodnú kontaktnú šošovku. Pri odporúčenej intenzite svetla  $600 \text{ mW/cm}^2$  je potrebných 83 sekúnd na podanie požadovanej dávky svetla  $50 \text{ J/cm}^2$ .

Najväčší lineárny rozmer neovaskularizačnej lézie chorioidey sa stanovuje pomocou fluoresceínovej angiografie a fotografie očného pozadia. Odporúčajú sa kamery fundu so zväčšením v rozmedzí 2,4–2,6X. Liečená plocha má zahŕňať všetku neovaskularizáciu, krv a/alebo blokovánú fluorescenciu. Aby sa zabezpečila liečba nevýrazne ohraničených okrajov lézií, má sa pridať okolo viditeľnej lézie ďalší okraj široký  $500 \mu\text{m}$ . Nazálny okraj liečenej plochy musí byť vzdialený aspoň  $200 \mu\text{m}$  od temporálneho okraja papily zrakového nervu. Pri prvej liečbe v klinických skúšaniach mala najväčšia plocha veľkosť  $6\,400 \mu\text{m}$ . Pri liečbe lézií, ktoré sú väčšie ako najväčšia liečená plocha, sa má aplikovať svetlo na čo možno najväčšiu plochu aktívnej lézie.

Je dôležité dodržať uvedené odporúčania, aby sa dosiahol optimálny terapeutický účinok.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Visudyne je tiež kontraindikovaný u pacientov s porfýriou a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri „Porucha funkcie pečene“ v časti 4.2).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Fotosenzitivita a expozícia svetlu

Pacienti, ktorí dostávajú Visudyne, sú fotosenzitívni počas 48 hodín po infúzii. Počas tohto obdobia nemajú vystavovať nechránenú kožu, oči alebo iné časti tela priamemu slnečnému svetlu alebo jasnému interiérovému svetlu, napr. v soláriách, jasnému halogénovému osvetleniu, alebo vysokoenergetickému osvetleniu v operačných sálach alebo ordináciách zubných lekárov. Počas

48 hodín po podaní Visudynu je potrebné vyhnúť sa aj dlhšiemu vystaveniu sa svetlu z lekárskeho prístroja vyžarujúceho svetlo, napr. pulzných oximetrov.

Ak pacienti musia ísť von za denného svetla počas prvých 48 hodín po liečbe, musia si chrániť kožu ochranným odevom a oči tmavými slnečnými okuliarmi. Prostriedky s ochranným faktorom proti UV žiareniu nie sú účinné pri ochrane pred fotosenzitívnymi reakciami.

Bežné interiérové svetlo je bezpečné. Pacienti nemajú zostávať v tme a má sa im odporučiť, aby vystavovali kožu bežnému interiérovému svetlu, pretože to pomáha rýchlo eliminovať liek cez kožu mechanizmom nazvaným bielenie svetlom.

#### Použitie u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo biliárnou obštrukciou

Liečbu Visudynom je potrebné starostlivo zvážiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo biliárnou obštrukciou, pretože s takýmito pacientmi nie sú skúsenosti. Pretože verteporfín sa primárne vylučuje žľou (hepatálne), je možná zvýšená expozícia verteporfínu.

#### Riziko závažného zhoršenia zraku

Pacienti, u ktorých v priebehu jedného týždňa po liečbe dôjde k závažnému zhoršeniu zraku (zodpovedajúcemu 4 alebo viac riadkom), nemajú byť opakovane liečení aspoň dovtedy, kým sa ich zrak úplne nevráti na úroveň pred liečbou a ošetrojúci lekár dôkladne nezváži možný prínos a riziká ďalšej liečby.

#### Extravazácia infúzneho roztoku

Extravazácia Visudynu, najmä ak je postihnuté miesto vystavené svetlu, môže spôsobiť silnú bolesť, zápal, opuch, vznik pľuzgierov alebo zmenu sfarbenia v mieste injekcie. Tlmenie bolesti môže vyžadovať liečbu analgetikami. Tiež bola zaznamenaná aj ohraničená (kožná) nekróza v mieste vpichu ako následok extravazácie. Ak dôjde k extravazácii, infúzia sa musí okamžite zastaviť. Postihnuté miesto je potrebné starostlivo chrániť pred jasným priamym svetlom až do zmiznutia opuchu a zmeny sfarbenia a na miesto injekcie sa majú prikladať studené obklady. Aby sa predišlo extravazácii, pred začatím infúzie Visudynu je potrebné zaviesť voľne priechodnú intravenóznú kanylu a počas podania ju sledovať. Na infúziu je potrebné použiť čo najväčšiu žilu na ramene, najlepšie v kubitálnej jamke, a vyhnúť sa malým žilám na chrbte ruky.

#### Reakcie z precitlivenosti

V súvislosti s infúziou Visudynu sa zaznamenala bolesť na hrudi, vazovagálne reakcie a reakcie z precitlivenosti. Vazovagálne reakcie aj reakcie z precitlivenosti sú spojené s celkovými príznakmi, napr. synkopou, potením, závratmi, exantémom, dyspnoe, sčervenením kože a zmenami krvného tlaku a tepu. V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto reakcie závažné a môžu zahŕňať kŕče. Pacienti musia byť počas podania infúzie Visudynu starostlivo sledovaní.

U pacientov dostávajúcich Visudynu boli pozorované prípady anafylaktických reakcií. Ak sa počas alebo po infúzii vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť podávanie Visudynu a začať príslušnú liečbu.

#### Anestézia

Nie sú klinické údaje o použití Visudynu u pacientov v anestézii. U prasiat v anestézii alebo pod účinkom sedatív vyvolala dávka Visudynu, ktorá bola významne vyššia ako dávka odporúčaná u pacientov a podaná injekciou ako bolus, závažné hemodynamické účinky vrátane smrti, pravdepodobne v dôsledku aktivácie komplementu. Premedikácia difenhydramínom zmiernila tieto účinky, z čoho možno usudzovať, že histamín môže v tomto procese zohrávať úlohu. Tento účinok sa nepozoroval u prasiat, ktoré boli pri vedomí a neboli pod účinkom sedatív, ani u žiadneho iného živočíšneho druhu vrátane človeka. Verteporfín pri viac ako 5-násobku najvyššej plazmatickej

koncentrácie očakávané u liečených pacientov vyvolal slabú aktiváciu komplementu v ľudskej krvi *in vitro*. Nezaznamenala sa žiadna klinicky významná aktivácia komplementu v klinických skúšaníach, ale anafylaktické reakcie boli hlásené počas postmarketingového sledovania. Pacienti majú byť počas infúzie Visudynu pod dôsledným dohľadom a keď sa uvažuje o podaní Visudynu v celkovej anestézii, vyžaduje sa opatrnosť.

#### Iné

Visudyne obsahuje malé množstvo butylhydroxytoluénu (E321), ktorý môže dráždiť oči, kožu a sliznice. V prípade priameho kontaktu sa preto musí dôkladne zmyť vodou.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí.

#### Iné fotosenzibilizujúce látky

Je možné, že súčasné používanie iných fotosenzibilizujúcich liekov (napr. tetracyklínov, sulfonamidov, fenotiazínov, sulfonfylmočoviny, hypoglykemizujúcich liekov, tiazidových diuretík a grizeofulvínu) môže zvýšiť možnosť fotosenzitívnych reakcií. Pri použití Visudynu súbežne s inými fotosenzibilizujúcimi liekmi je preto potrebné postupovať opatrne (pozri „Fotosenzitivita a expozícia svetlu“ v časti 4.4).

#### Látky, ktoré zvyšujú vychytávanie verteporfínu cievny endotelom

Je známe, že napr. blokátory kalciových kanálov, polymyxín B, ako aj rádioterapia menia cievny endotel. Na základe teoretických údajov a napriek nedostatku klinických dôkazov by tieto látky mohli pri súbežnom použití vyvolať zvýšené vychytávanie verteporfínu tkanivom.

#### Zhášače voľných radikálov

Hoci to nie je klinicky preukázané, teoretické údaje naznačujú, že antioxidanty (napr. betakarotén) alebo lieky, ktoré zhášajú voľné radikály (napr. dimetylsulfoxid (DMSO), formiát, manitol alebo alkohol), by mohli tlmiť aktivovanú formu kyslíka generovanú verteporfínom, čo vyvolá zníženie účinku verteporfínu.

#### Lieky, ktoré pôsobia proti oklúzii ciev

Keďže oklúzia krvných ciev je hlavným mechanizmom účinku verteporfínu, je teoreticky možné, že látky ako vazodilatanciá a tie, ktoré znižujú zrážavosť a agregáciu trombocytov (napr. inhibítory tromboxánu A2), môžu pôsobiť proti účinku verteporfínu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku verteporfínu. Štúdie na zvieratách preukázali teratogénne účinky u jedného živočíšneho druhu (potkan) (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Visudyne má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch (len ak prínos liečby vyváži možné riziko pre plod).

#### Dojčenie

Verteporfín a jeho dikyselinový metabolit sa v malých množstvách vylučujú do ľudského mlieka. Preto sa nemá podávať dojčiacim matkám, alebo sa dojčenie má prerušiť na 48 hodín po podaní.

## Fertilita

Nie sú žiadne údaje o účinku verteporfínu na fertilitu u ľudí. V neklinických štúdiách sa nepozorovalo žiadne zhoršenie fertility a žiadna genotoxicita (pozri časť 5.3). Klinická významnosť nie je známa. Pacientov v reprodukčnom veku je potrebné upozorniť na nedostatok údajov o fertilita a Visudyne sa má podávať len po zvážení individuálnych rizík a prínosu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Po liečbe Visudynom môžu u pacientov vzniknúť prechodné poruchy videnia, ako je abnormálne videnie, zhoršenie videnia alebo defekty v zornom poli, ktoré môžu ovplyvniť ich schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Pacienti nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje dovtedy, kým tieto symptómy pretrvávajú.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Väčšina nežiaducich reakcií bola slabá až stredne silná a prechodná. Nežiaduce účinky hlásené u pacientov s patologickou myopiou boli podobné ako u pacientov s AMD.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na Visudyne (verteporfín na infúziu) sú reakcie v mieste podania (vrátane bolesti, edému, zápalu, extravazácie, exantému, krvácania a zmeny sfarbenia) a zhoršenie zraku (vrátane nejasného, zahmleného videnia, fotopsie, zníženej zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa vrátane skotómov a čiernych škvŕn).

Pri nasledujúcich nežiaducich reakciách sa predpokladalo, že prípadne súvisia s liečbou Visudynom. Nežiaduce reakcie sú zatriedené podľa orgánových systémov a frekvencie pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

#### **Poruchy imunitného systému**

Časté	Precitlivenosť <sup>1</sup> .
Neznáme	Anafylaktická reakcia.

#### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Časté	Hypercholesterolémia.
-------	-----------------------

#### **Poruchy nervového systému**

Časté	Synkopa, bolesť hlavy, závraty <sup>1</sup> .
Menej časté	Hyperestézia.
Neznáme	Vazovagálne reakcie <sup>1</sup> .

#### **Poruchy oka**

Časté	Závažné zhoršenie zrakovej ostrosti <sup>2</sup> , zhoršenie videnia, napr. znížená zraková ostrosť, nejasné, zahmlené videnie, alebo fotopsia, poruchy zorného poľa, napr. skotómy, sivé alebo tmavé halo a čierne škvŕny.
Menej časté	Odlúčenie sietnice, retinálne krvácanie, krvácanie do sklovca, edém retiny.
Zriedkavé	Ischémia retiny (porucha perfúzie ciev retiny alebo chorioidey).
Neznáme	Trhlina v pigmentovom epiteli sietnice, makulárny edém.

#### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Neznáme	Infarkt myokardu <sup>3</sup> .
---------	---------------------------------

#### **Poruchy ciev**

Menej časté	Hypertenzia.
-------------	--------------

## Poruchy gastrointestinálneho traktu

## Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté Exantém, urtikária, pruritus<sup>1</sup>.

Časté Bolest' v mieste podania, edém v mieste podania, zápal v mieste podania, extravazácia v mieste podania, asténia.

Zriedkavé Celková nevoľnosť<sup>1</sup>.

## Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

V súvislosti s infúziou Visudynu sa zaznamenali vazovagálne reakcie a reakcie z precitlivenosti.

2 Závažné zníženie zrakovej ostrosti, rovnajúce sa 4 alebo viac riadkom, bolo hlásené počas siedmich dní po liečbe u 2,1 % pacientov liečených verteporfinom v oftalmologických klinických skúšaní fázy III kontrolovaných placebom a u menej ako 1 % pacientov v nekontrolovaných klinických skúšaní. Reakcia sa vyskytla najmä u pacientov s AMD len s okultnými (4,9 %) alebo minimálne klasickými CNV léziami a nezaznamenala sa u pacientov, ktorí dostávali placebo. U niektorých pacientov sa pozorovalo čiastočné zotavenie zraku.

4 Fotosenzitívne reakcie (u 2,2 % pacientov a pri <1 % podaní Visudynu) sa vyskytli vo forme úpalu po vystavení sa slnečnému svetlu zvyčajne počas 24 hodín po liečbe Visudynom. Týmto reakciám sa možno vyhnúť, ak sa dodržia pokyny o ochrane pred fotosenzitivitou, ktoré sú uvedené v časti 4.4.

6 Vyššia incidencia bolesti chrbta počas infúzie v skupine Visudynu sa nespájala s dôkazom hemolýzy alebo alergickej reakcie a bolesť zvyčajne vymizla do konca infúzie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

Predávkovanie lieku a/alebo svetla môže viesť v liečenom oku k neselektívnej poruche perfúzie normálnych ciev retiny s možnosťou ťažkého zhoršenia videnia.

Predávkovanie lieku môže mať za následok predĺženie obdobia, počas ktorého pacient zostáva fotosenzitívny. V takých prípadoch si má pacient chrániť kožu a oči pred priamym slnečným svetlom alebo jasným interiérovým svetlom počas obdobia, ktoré je úmerné predávkovaniu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, látky s antineovaskularizačným účinkom, ATC kód: S01LA01

#### Mechanizmus účinku

Verteporfín, označovaný aj ako benzoporfyrínový derivát monokyselín (BPD-MA), tvorí zmes rovnako aktívnych regioizomérov BPD-MA<sub>C</sub> a BPD-MA<sub>D</sub> v pomere 1:1. Používa sa ako liek aktivovaný svetlom (fotosenzibilizátor).

Samotná klinicky odporúčaná dávka verteporfínu nie je cytotoxická. Cytotoxické látky vznikajú až po aktivácii svetlom v prítomnosti kyslíka. Keď sa energia absorbovaná porfyrínom prenesie na kyslík, tvorí sa vysoko reaktívny singletový kyslík s krátkou životnosťou. Singletový kyslík spôsobuje poškodenie biologických štruktúr v rozsahu difúzie, čo vedie k lokálnej vaskulárnej oklúzii, poškodeniu buniek a za určitých podmienok k smrti buniek.

Selektivita PDT pri použití verteporfínu sa zakladá, okrem lokalizovanej expozície svetlu, aj na selektívnom a rýchlom vychytávaní a zadržiavaní verteporfínu bunkami, ktoré rýchlo proliferujú, vrátane buniek endotelu neovaskularizácie chorioidey.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Vekom podmienená makulárna degenerácia s prevažne klasickými subfoveálnymi léziami

Visudyne sa sledoval v dvoch randomizovaných, dvojito-maskovaných multicentrických klinických skúšaní kontrolovaných placebom (BPD OCR 002 A a B alebo Fotodynamická liečba vekom podmienenej degenerácie makuly [TAP]). Celkovo bolo zaradených 609 pacientov (402 Visudyne, 207 placebo).

Cieľom skúšania bolo preukázať dlhodobú účinnosť a bezpečnosť fotodynamickej liečby verteporfínom, obmedzujúcej znižovanie zrakovej ostrosti u pacientov so subfoveálnou neovaskularizáciou chorioidey spôsobenou vekom podmienenou degeneráciou makuly.

Primárnou premennou účinnosti bola miera odpovede na liečbu, definovaná ako podiel pacientov, ktorí v porovnaní s východiskovou hodnotou stratili za 12 mesiacov menej ako 15 písmen (zodpovedá 3 riadkom) zrakovej ostrosti (merané štandardnými tabuľkami ETDRS).

Pri zaradení pacientov do liečby sa zvažovali nasledujúce kritériá: vek viac ako 50 rokov, prítomnosť CNV následkom AMD, prítomnosť prvkov klasických lézií v CNV (definovaných ako dobre ohraničená oblasť fluorescencie pri angiografii), subfoveálna lokalizácia CNV (zahŕňajúca geometrický stred foveálnej avaskulárnej zóny), oblasť klasickej a okultnej CNV  $\geq 50$  % celkového povrchu lézie, najväčší lineárny rozmer celej lézie  $\leq 9$  plochy papily podľa Macular Photocoagulation Study (MPS) a najlepšie vykorigovaná zraková ostrosť liečeného oka v rozmedzí 34 a 73 písmen (t.j. približne 20/40 a 20/200). Prítomnosť okultných CNV lézií (fluorescencia na angiograme nejasne ohraničená) bola povolená.

Výsledky ukazujú, že po 12 mesiacoch bol Visudyne štatisticky lepší oproti placebo v zmysle podielu pacientov reagujúcich na liečbu. Klinické skúšania ukázali rozdiel 15 % medzi skupinami liečby (61 % pacientov liečených Visudynom v porovnaní so 46 % pacientov liečených placebom,  $p < 0,001$ , analýza ITT). Rozdiel 15 % medzi skupinami liečby sa potvrdil po 24 mesiacoch (53 % Visudyne oproti 38 % placebo,  $p < 0,001$ ).

V podskupine pacientov s prevažne klasickými CNV léziami ( $n=243$ ; Visudyne 159, placebo 84) bolo pravdepodobnejšie, že prínos liečby bude väčší. Po 12 mesiacoch bol u týchto pacientov rozdiel medzi



skupinami liečby 28 % (67 % u pacientov liečených Visudynom v porovnaní s 39 % pacientov liečených placebom,  $p < 0,001$ ); prínos sa zachoval po 24 mesiacoch (59 % oproti 31 %,  $p < 0,001$ ).

V súvislosti s extenziou klinického skúšania TAP:

U pacientov sledovaných od 24. mesiaca, ktorí boli liečení bez kontrolnej skupiny v otvorenom klinickom skúšaní Visudynom podľa potreby, naznačujú údaje z dlhodobej extenzie klinického skúšania, že výsledné videnie z 24. mesiaca sa môže zachovať až 60 mesiacov.

V klinickom skúšaní TAP pri všetkých typoch lézií bol priemerný počet podaní za rok 3,5 v prvom roku po stanovení diagnózy a 2,4 v druhom roku vo fáze randomizácie kontrolovanej placebom a 1,3 v treťom roku, 0,4 vo štvrtom a 0,1 v piatom roku vo fáze otvorenej extenzie.

Nezistili sa žiadne ďalšie problémy týkajúce sa bezpečnosti.

#### Vekom podmienená degenerácia makuly s okultnými léziami bez klasickej zložky

Prínos lieku sa dôsledne nepreukázal u populácie pacientov s AMD, ktorí majú okultnú subfoveálnu CNV s preukázanou nedávnou alebo pokračujúcou progresiou ochorenia.

Dve randomizované, dvojito-maskované, multicentrické klinické skúšania kontrolované placebom trvajúce 24 mesiacov (BPD OCR 003 AMD alebo Verteporfin vo fotodynamickej liečbe AMD [VIP-AMD] a BPD OCR 013 alebo Visudyne v liečbe okultnéj chorioidálnej neovaskularizácie [VIO]) sa vykonali u pacientov s AMD, charakterizovanou okultnou subfoveálnou CNV bez klasickej zložky.

Do klinického skúšania VIO boli zahrnutí pacienti s okultnou subfoveálnou CNV bez klasickej zložky so stupňom zrakovkej ostrosti 73-34 písmen (20/40-20/200) a pacienti s léziami  $>4$  MPS terča zrakového nervu, ktorí mali mať východiskový stupeň zrakovkej ostrosti  $<65$  písmen ( $<20/50$ ). Do tohto klinického skúšania bolo zaradených 364 pacientov (244 verteporfín, 120 placebo). Primárny parameter účinnosti bol rovnaký ako v TAP (pozri vyššie), s 24. mesiacom ako ďalším definovaným parametrom. Definovaný bol tiež iný parameter účinnosti: podiel pacientov, ktorí stratili menej ako 30 písmen (ekvivalent 6 riadkov) zrakovkej ostrosti po 12 a 24 mesiacoch v porovnaní s východiskovou hodnotou. Klinické skúšanie neukázalo štatisticky významné výsledky pri primárnom parametri účinnosti po 12 mesiacoch (62,7 % oproti 55,0 % pacientov s odpoveďou na liečbu zodpovedajúcou 15 písmenám,  $p=0,150$ ; 84,0 % oproti 83,3 % pacientov s odpoveďou na liečbu zodpovedajúcou 30 písmenám,  $p=0,868$ ), alebo po 24 mesiacoch (53,3 % oproti 47,5 % pacientov s odpoveďou na liečbu zodpovedajúcou 15 písmenám,  $p=0,300$ ; 77,5 % oproti 75,0 % pacientov s odpoveďou na liečbu zodpovedajúcou 30 písmenám,  $p=0,602$ ). U väčšieho percentuálneho podielu pacientov, ktorí dostávali Visudyne, v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo, sa vyskytli nežiaduce udalosti (88,1 % oproti 81,7 %), nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (23,0 % oproti 7,5 %), udalosti, ktoré mali za následok ukončenie účasti v klinickom skúšaní (11,9 % oproti 3,3 %) a udalosti vedúce k úmrtiu ( $n=10$  [4,1 %] oproti  $n=1$  [0,8 %]). Pri žiadnom úmrtí sa nepredpokladala súvislosť s liečbou.

Do klinického skúšania VIP-AMD boli zahrnutí pacienti s okultnou subfoveálnou CNV bez klasickej zložky so stupňom zrakovkej ostrosti  $>50$  písmen (20/100). Do tohto klinického skúšania boli zahrnutí aj pacienti s klasickou CNV so stupňom zrakovkej ostrosti  $>70$  písmen (20/40). Do tohto klinického skúšania bolo zaradených 339 pacientov (225 verteporfín, 114 placebo). Parameter účinnosti bol rovnaký ako v TAP a VIO (pozri vyššie). Po 12 mesiacoch klinické skúšanie neukázalo štatisticky významné výsledky vzhľadom na primárny parameter účinnosti (podiel pacientov reagujúcich na liečbu 49,3 % oproti 45,6 %,  $p=0,517$ ). Po 24 mesiacoch sa pozoroval štatisticky významný rozdiel 12,9 % v prospech Visudynu v porovnaní s placebom (46,2 % oproti 33,3 %,  $p=0,023$ ). Skupina pacientov, ktorá mala okultné lézie bez klasickej zložky ( $n=258$ ), vykázala štatisticky významný rozdiel 13,7 % v prospech Visudynu v porovnaní s placebom (45,2 % oproti 31,5 %,  $p=0,032$ ). U väčšieho percentuálneho podielu pacientov, ktorí dostávali Visudyne, v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo, sa vyskytli nežiaduce udalosti (89,3 % oproti 82,5 %), nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (42,7 % oproti 18,4 %) a udalosti, ktoré mali za následok ukončenie účasti v klinickom skúšaní (6,2 % oproti 0,9 %). U menšieho percentuálneho podielu pacientov liečených Visudynom sa

vyskytli udalosti vedúce k úmrtiu ( $n=4$  [1,8 %] oproti  $n=3$  [2,6 %]); pri žiadnom úmrtí sa nepredpokladala súvislosť s liečbou.

### Patologická myopia

Jedno multicentrické, dvojito-maskované, randomizované klinické skúšanie kontrolované placebom (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) sa vykonalo u pacientov so subfoveálnou chorioidálnou neovaskularizáciou spôsobenou patologickou myopiou. Do klinického skúšania bolo zaradených celkovo 120 pacientov (81 Visudyne, 39 placebo). Dávkovanie a opakovanie liečby boli rovnaké ako v klinických skúšaniach AMD.

Po 12 mesiacoch ukázal primárny parameter účinnosti prínos Visudynu (percentuálny podiel pacientov, ktorí stratili menej ako 3 riadky zrakovej ostrosti) – 86 % pri Visudyne oproti 67 % pri placebe,  $p=0,011$ . Percentuálny podiel pacientov, ktorí stratili menej ako 1,5 riadku, bol 72 % pri Visudyne a 44 % pri placebe ( $p=0,003$ ).

Po 24 mesiacoch stratilo menej ako 3 riadky zrakovej ostrosti 79 % pacientov pri Visudyne oproti 72 % pri placebe ( $p=0,38$ ). Percentuálny podiel pacientov, ktorí stratili menej ako 1,5 riadku, bol 64 % pri Visudyne a 49 % pri placebe ( $p=0,106$ ).

Toto naznačuje, že klinický prínos môže časom klesať.

V súvislosti s extenziou klinického skúšania VIP-PM:

U pacientov sledovaných od 24. mesiaca, ktorí boli liečení bez kontrolnej skupiny v otvorenom klinickom skúšaní Visudynom podľa potreby, naznačujú údaje z dlhodobej extenzie klinického skúšania, že výsledné videnie z 24. mesiaca sa môže zachovať až 60 mesiacov.

V klinickom skúšaní VIP-PM pri patologickkej myopii bol priemerný počet podaní za rok 3,5 v prvom roku po stanovení diagnózy a 1,8 v druhom roku vo fáze randomizácie kontrolovanej placebom a 0,4 v treťom roku, 0,2 vo štvrtom a 0,1 v piatom roku vo fáze otvorenej extenzie.

Nezistili sa žiadne ďalšie problémy týkajúce sa bezpečnosti.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Dva regioizoméry verteporfínu vykazujú podobné farmakokinetické vlastnosti pri distribúcii a eliminácii, preto sa obidva izoméry ako celok považujú z farmakokinetického hľadiska za verteporfín.

### Distribúcia

$C_{max}$  po 10 minút trvajúcej infúzii 6 a 12 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela je v cieľovej populácii približne 1,5 a 3,5 µg/ml. Distribučný objem približne 0,60 l/kg v rovnovážnom stave a klírens približne 101 ml/h/kg sa zaznamenali po 10-minútovej infúzii v rozmedzí dávok 3-14 mg/m<sup>2</sup>. Zistila sa najviac 2-násobná interindividuálna odchýlka plazmatických koncentrácií pri  $C_{max}$  (bezprostredne po infúzii) a v čase aplikácie svetla pri každej podanej dávke Visudynu.

V ľudskej krvi sa 90 % verteporfínu viaže na plazmu a 10 % na krvinky, z toho len veľmi málo na membrány. V ľudskej plazme sa 90 % verteporfínu viaže na lipoproteínové frakcie plazmy a približne 6 % je sa viaže na albumín.

### Biotransformácia

Esterová skupina verteporfínu je hydrolyzovaná plazmatickými a pečňovými esterázami, čo vedie k tvorbe benzoporfyrínového derivátu dikyseliny (BPD-DA). BPD-DA je tiež fotosenzibilizátor, ale jeho systémová expozícia je nízka (5–10 % expozície verteporfínu naznačuje, že väčšina liečiva sa

eliminuje nezmenená). Štúdie *in vitro* nepreukázali významnú účasť oxidatívneho metabolizmu prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450.

#### Eliminácia

Priemerné hodnoty polčasu eliminácie verteporfínu z plazmy boli približne 5–6 hodín.

Vylučovanie verteporfínu a BPD-DA močom u človeka predstavovalo spolu menej ako 1 %, čo svedčí o vylučovaní žľazou.

#### Linearita/nelinearita

Miera expozície a maximálna koncentrácia v plazme sú úmerné dávke medzi 6 a 20 mg/m<sup>2</sup>.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

Hoci hodnoty priemernej plazmatickej C<sub>max</sub> a AUC u starších pacientov, ktorí dostali verteporfín, sú vyššie ako hodnoty u mladých dobrovoľníkov alebo pacientov, tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

##### Porucha funkcie pečene

V klinickom skúšaní s pacientmi s ľahkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako dva abnormálne testy funkcie pečene pri zaradení do skúšania) sa AUC a C<sub>max</sub> významne nelíšili oproti kontrolnej skupine. Avšak polčas bol významne zvýšený o približne 20 %.

##### Porucha funkcie obličiek

Štúdie farmakokinetiky verteporfínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli hlásené. Vylučovanie verteporfínu a jeho metabolitu obličkami je minimálne (<1 % dávky verteporfínu), preto nie sú pravdepodobné významné zmeny expozície verteporfínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

##### Etnické skupiny/rasy

Podobná farmakokinetika verteporfínu sa zaznamenala po dávke 6 mg/m<sup>2</sup> podanej 10-minútovou infúziou zdravým belochom a Japoncom.

##### Vplyv pohlavia

Farmakokinetické parametre nie sú pri plánovanej dávke významne ovplyvnené pohlavím.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Toxicita po jednorazovom a opakovanom podávaní

Pre akútnu a od svetla závislú toxicitu verteporfínu bolo charakteristické lokalizované hĺbkové poškodenie tkaniva závislé od dávky ako následok farmakologického účinku PDT pri verteporfíne. Toxicita pozorovaná po opakovanom podávaní verteporfínu bez svetla sa spájala najmä s účinkami na hematopoetický systém. Rozsah a závažnosť týchto účinkov sa zhodovali vo všetkých štúdiách a záviseli od dávky lieku a trvania podávania.

#### Toxický účinok na oči

Miera toxických účinkov na oči u zdravých králikov a opíc, najmä na sietnicu/chorioideu, korelovala s dávkou lieku, dávkou svetla a trvaním ožiarenia. Štúdia toxických účinkov na sietnicu zdravých psov neukázala pri intravenózne podanom verteporfíne a vystaveniu očí bežnému svetlu z prostredia toxické účinky na oči súvisiace s liečbou.

## Reprodukčná toxicita

U gravidných samíc potkana sa dávky intravenózne podaného verteporfínu 10 mg/kg/deň (približne 40-násobok expozície u ľudí pri 6 mg/m<sup>2</sup> na základe AUC<sub>inf</sub> u samíc potkana) spájali so zvýšenou incidenciou anoftalmie/mikroftalmie a dávky 25 mg/kg/deň (približne 125-násobok expozície u ľudí pri 6 mg/m<sup>2</sup> na základe AUC<sub>inf</sub> u samíc potkana) sa spájali so zvýšenou incidenciou zvlnených rebier a anoftalmie/mikroftalmie. Teratogénne účinky sa nepozorovali u králikov v dávkach do 10 mg/kg/deň (približne 20-násobok expozície u ľudí pri 6 mg/m<sup>2</sup> na základe plochy povrchu tela).

Účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu sa nepozoroval u potkanov po intravenóznom podaní dávok verteporfínu do 10 mg/kg/deň (približne 60- a 40-násobok expozície u ľudí pri 6 mg/m<sup>2</sup> na základe AUC<sub>inf</sub> u samcov a samíc potkana).

## Karcinogenita

Štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu verteporfínu sa nevykonali.

## Mutagenita

Verteporfín nebol genotoxický bez prítomnosti alebo v prítomnosti svetla v obvyklej batérii genotoxických testov. Avšak fotodynamická liečba (PDT) vyvoláva vznik reaktívnej formy kyslíka a pozorovalo sa pri nej poškodenie DNA vrátane zlomov závitnice DNA, miest labilných v alkalickom prostredí, degradácie DNA a priečných väzieb medzi DNA a bielkovinami, ktoré môžu mať za následok chromozómové aberácie, výmeny medzi sesterskými chromatidmi (SCE) a mutácie. Nie je známe, aké riziko pre ľudí predstavuje možnosť poškodenia DNA účinkom PDT.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Monohydrát laktózy  
Vaječný fosfatidylglycerol  
Dimyristoylfosfatidylcholí  
Palmitan kyseliny askorbovej  
Butylhydroxytoluén (E321)

### **6.2 Inkompatibility**

Visudyne tvorí zrazeninu v roztoku chloridu sodného. Nepoužívajte fyziologický roztok chloridu sodného alebo iné parenterálne roztoky.

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Čas použiteľnosti neotvorenej injekčnej liekovky

4 roky

#### Čas použiteľnosti po rekonštitúcii a zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa preukázala počas 4 hodín pri 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas uchovávaní pri použití a podmienky pred použitím, ktorý normálne nemá byť dlhší ako 4 hodiny pri teplote do 25°C a ochrane pred svetlom.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

15 mg prášku na infúzny roztok v sklenenej injekčnej liekovke (typ I) na jednorazové použitie, ktorá je uzavretá zátkou z brómbutylovej gumy a hliníkovým strhávacím viečkom.

Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Rekonštituujte Visudyne v 7,0 ml vody na injekciu, čím vznikne 7,5 ml roztoku s koncentráciou 2,0 mg/ml. Rekonštituovaný Visudyne je nepriehľadný tmavozelený roztok. Odporúča sa pred použitím vizuálne skontrolovať rekonštituovaný Visudyne na cudzorodé častice a zmenu sfarbenia. Na dávku 6 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela (pozri časť 4.2) zriedte požadované množstvo roztoku Visudynu roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) na infúziu na konečný objem 30 ml. Nepoužite roztok chloridu sodného (pozri časť 6.2). Odporúča sa použiť štandardný infúzny filter s hydrofilnými membránami (napr. polyétersulfón) s veľkosťou pórov nie menšou ako 1,2 µm.

Injekčná liekovka a akákoľvek nespotrebovaná časť rekonštituovaného roztoku sa po jednorazovom použití majú zlikvidovať.

Ak sa roztok rozleje, má sa zachytiť a zotrieť vlhkou tkaninou. Je potrebné vyvarovať sa kontaktu s očami a kožou. Odporúča sa používať gumené rukavice a chrániť si oči. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/00/140/001

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. júl 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. máj 2010

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 23-24  
17489 Greifswald  
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Neaplikovateľné.

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Visudyne 15 mg prášok na infúzny roztok  
verteporfín

**2. LIEČIVO**

Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mg verteporfínu. Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 2 mg verteporfínu. 7,5 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 15 mg verteporfínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Monohydrát laktózy, dimyristoylfosfatidylcholín, vaječný fosfatidylglycerol, palmitan kyseliny askorbovej, butylhydroxytoluén (E321).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

prášok na infúzny roztok

1 injekčná liekovka s práškom.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Nerozpúšťajte v roztoku chloridu sodného.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútrožilové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii a riedení: pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Po jednorazovom použití sa má injekčná liekovka a nepoužitá časť rekonštituovaného roztoku zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/00/140/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Visudyne 15 mg prášok na infúzny roztok  
verteporfín  
Na vnútrožilové použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mg verteporfínu

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Visudyne 15 mg prášok na infúzny roztok verteporfín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Visudyne a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Visudyne
3. Ako sa používa Visudyne
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Visudyne
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Visudyne a na čo sa používa**

##### **Čo je Visudyne**

Visudyne obsahuje liečivo verteporfín, ktoré sa aktivuje svetlom lasera pri ošetrovaní označovanom ako fotodynamická liečba. Keď vám infúziou podajú Visudyne, rozšíri sa v tele krvnými cievami, vrátane krvných ciev v zadnej časti oka. Keď svetlo lasera zasvieti do oka, Visudyne sa aktivuje.

##### **Na čo sa Visudyne používa**

Visudyne sa používa na liečbu vlhkej formy vekom podmienenej degenerácie makuly a patologickej myopie.

Tieto ochorenia spôsobujú stratu zraku. Stratu zraku vyvolávajú nové krvné cievy (neovaskularizácia chorioidey), ktoré poškadzujú sieťnicu (membrána citlivá na svetlo, ktorá vystieľa zadnú časť oka). Sú dva typy neovaskularizácia chorioidey: klasická a okultná.

Visudyne sa používa na liečbu prevažne klasickej neovaskularizácie chorioidey u dospelých s vekom podmienenou degeneráciou makuly, a tiež na liečbu všetkých typov neovaskularizácie chorioidey u dospelých s patologickou myopiou.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Visudyne**

##### **Nemá sa vám podať Visudyne**

- ak ste **alergický** na verteporfín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte **porfýriu** (zriedkavé ochorenie, ktoré môže zvýšiť citlivosť na svetlo).
- ak máte **závažné ťažkosti s pečeňou**.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi. Visudyne sa vám nemá podať.**

## Upozornenia a opatrenia

**Predtým, ako vám podajú Visudyne, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**

- **Ak budete mať počas infúzie alebo po jej podaní akékoľvek ťažkosti alebo príznaky súvisiace s infúziou**, ako je bolesť na hrudi, potenie, závraty, vyrážky, dýchavičnosť, návaly horúčavy, nepravidelný tep srdca alebo kŕče, povedzte o tom, prosím, okamžite svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, nakoľko môže byť potrebné ukončiť podávanie infúzie a váš stav naliehavo liečiť. Ťažkosti súvisiace s infúziou môžu tiež zahŕňať náhlu stratu vedomia.
- **Ak máte akékoľvek ťažkosti s pečťou alebo upchatý žľčovod**, povedzte o tom, prosím, svojmu lekárovi pred začatím liečby Visudynom.
- **Ak sa Visudyne počas infúzie dostane mimo žily** a najmä ak je postihnuté miesto vystavené svetlu, môže to spôsobiť bolesť, opuch, vznik pľuzgierov a zmenu farby kože v mieste úniku. Ak k tomu dôjde, infúzia sa musí zastaviť a koža liečiť studenými obkladmi a starostlivo chrániť pred svetlom, kým farba kože nebude opäť normálna. Možno budete potrebovať liek proti bolesti.
- **Po infúzii budete 48 hodín citlivý na jasné svetlo**. V tomto čase sa vyhýbajte priamemu slnečnému svetlu, prudkému umelému svetlu, napr. v soláriách, jasnému halogénovému osvetleniu, vysokovýkonnému osvetleniu, aké používajú chirurgovia alebo zubní lekári, alebo svetlu z lekárskeho prístroja vyžarujúceho svetlo, napr. pulzných oximetrov (používajú sa na stanovenie kyslíka v krvi). Ak musíte ísť von za denného svetla počas prvých 48 hodín po liečbe, musíte si chrániť kožu odevom a oči tmavými slnečnými okuliarmi. Prostriedky proti opaľovaniu neposkytujú ochranu. Bežné osvetlenie priestorov je bezpečné.
- **Nezostávajú v tme**, pretože vystavenie sa bežnému osvetleniu vám pomôže rýchlejšie vylúčiť Visudyne z tela.
- **Ak sa u vás po liečbe vyskytnú akékoľvek ťažkosti s očami**, napr. strata zraku, porozprávajte sa so svojím lekárom.

## Iné lieky a Visudyne

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.

Povedzte vášmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože to môže zvýšiť vašu citlivosť na svetlo:

- tetracyklíny alebo sulfonamidy (používajú sa na liečbu bakteriálnej infekcie),
- fenotiazíny (používajú sa na liečbu duševných porúch, alebo nutkania na vracanie a vracania),
- sulfonilmočovina (používa sa na liečbu cukrovky),
- lieky používané na zníženie hladiny cukru v krvi,
- tiazidové diuretiká (používajú sa na zníženie vysokého tlaku krvi),
- grizeofulvín (používa sa na liečbu hubovej infekcie),
- blokátory kalciových kanálov (lieči sa nimi vysoký tlak krvi, angina pectoris a poruchy srdcového rytmu),
- antioxidanty, napr. betakarotén, alebo lieky, ktoré môžu odstrániť alebo inaktivovať voľné radikály (napr. dimetylsulfoxid (DMSO), formiát, manitol alebo alkohol),
- vazodilatanciá (používajú sa rozšírenie krvných ciev uvoľnením hladkého svalstva),
- alebo ak dostávate rádioterapiu.

## Tehotenstvo a dojčenie

- Je veľmi málo skúseností s použitím Visudynu u tehotných žien. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Visudyne sa vám má podať, len ak to váš lekár považuje za úplne nevyhnutné.
- Malé množstvá verteporfínu prestupujú do ľudského mlieka. Povedzte, prosím, svojmu lekárovi, ak dojčíte. Lekár rozhodne, či sa vám má podať Visudyne. Ak dostanete Visudyne, odporúča sa nedojsť počas 48 hodín po podaní.

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Po liečbe Visudynom môžete mať problémy so zrakom, napr. abnormálne alebo zhoršené videnie, čo môže byť dočasné. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje, kým sa váš zrak nezlepší.

### **Visudyne obsahuje malé množstvo butylhydroxytoluénu (E321)**

Táto zložka dráždi oči, kožu a sliznice. **Ak sa dostanete do priameho kontaktu s Visudynom, musíte ho preto dôkladne zmyť vodou.**

## **3. Ako sa používa Visudyne**

Liečba Visudynom je dvojstupňový proces.

- Najprv váš lekár alebo lekárnik pripraví infúzny roztok Visudynu. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ho podá po kvapkách do žily (ako vnútrožilovú infúziu).
- Druhý krok je aktivácia Visudynu v oku 15 minút od začatia infúzie. Lekár vám na oko priloží špeciálnu kontaktnú šošovku a na liečbu oka použije špeciálny laser. Podanie laserovej dávky potrebnej na aktiváciu Visudynu trvá 83 sekúnd. V tomto čase budete musieť dodržiavať pokyny vášho lekára a nehýbať očami.

Ak je to potrebné, liečbu Visudynom možno opakovať každé 3 mesiace, až 4-krát za rok.

### **Použitie u detí**

Visudyne je určený len na liečbu dospelých a nie je vhodný na použitie u detí.

### **Ak sa vám podá viac Visudynu, ako máte dostať**

Predávkovanie Visudynu môže predĺžiť dobu, počas ktorej ste citlivý na svetlo a možno bude potrebné, aby ste dodržiavali ochranné opatrenia uvedené v časti 2 dlhšie ako 48 hodín. Váš lekár vám poradí.

Predávkovanie Visudynom a svetlom v ošetrovanom oku môže mať za následok závažné zhoršenie zraku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné:**

**Časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- **Poruchy oka:** závažné zhoršenie zraku (strata 4 alebo viac riadkov počas 7 dní od podania), poruchy zraku, napr. rozmazané, zahmlené alebo neostré videnie, záblesky svetla, zhoršené videnie a zmena v zornom poli liečeného oka, napr. šedé alebo tmavé tieň, slepé škvrny alebo čierne škvrny.
- **Celkové poruchy:** precitlivenosť (alergické reakcie), synkopa (mdloby), bolesť hlavy, závraty, dýchavičnosť.

**Menej časté** (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- **Poruchy oka:** krvácanie zo sietnice alebo do sklovca (číra, gélovitá látka, ktorá vyplňa očné guľu za šošovkou), opuch alebo zadržiavanie tekutiny v sietnici a posunutie sietnice v liečenom oku.



- **Účinky v mieste podania infúzie:** u niektorých pacientov sa tak ako aj pri iných typoch injekcií vyskytlo krvácanie v mieste podania infúzie, zmena sfarbenia kože a precitlivenosť. Ak sa to stane vám, táto časť kože bude vo zvýšenej miere citlivá na svetlo, až kým zelené sfarbenie nezmizne.
- **Celkové poruchy:** vyrážky, žihľavka, svrbenie.

**Zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- **Poruchy oka:** nedostatočný obeh krvi v sietnici alebo ciehovke (vrstva oka obsahujúce cievy) v liečenom oku.
- **Celkové poruchy:** nevoľnosť.

**Neznáme** (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- **Poruchy oka:** trhlina vo vrstve sietnice, ktorá obsahuje farbivo, opuch alebo zadržiavanie tekutiny v makule (žltá škvrna v strede sietnice).
- **Celkové poruchy:** vazovagálne reakcie (mdloby), potenie, návaly horúčavy alebo zmeny krvného tlaku. V zriedkavých prípadoch môžu vazovagálne reakcie a reakcie z precitlivenosti byť závažné a môžu zahŕňať kŕče.
- **Srdcový infarkt** sa niekedy zaznamenal najmä u pacientov, ktorí už mali ochorenie srdca, počas 48 hodín po podaní Visudyne. V prípade podozrenia na srdcový infarkt okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- **Ohraničené odumieranie kožného tkaniva (nekróza).**

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

**Ďalšie vedľajšie účinky:**

**Časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- **Účinky v mieste podania infúzie:** u niektorých pacientov sa tak ako aj pri iných typoch injekcií vyskytla bolesť, opuch, zápal a mokvanie v mieste podania infúzie.
- **Celkové poruchy:** nutkanie na vracanie, reakcie podobné úpalu, únava, reakcie súvisiace s infúziou, ktoré sa prejavujú predovšetkým ako bolesť na hrudi alebo bolesť chrbta, a zvýšená hladina cholesterolu.

**Menej časté** (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- **Celkové poruchy:** bolesť, zvýšený tlak krvi, zvýšená citlivosť a horúčka.

**Neznáme** (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- **Účinky v mieste podania infúzie:** u niektorých pacientov sa tak ako aj pri iných typoch injekcií vyskytli pľuzgier.
- **Celkové poruchy:** zmeny tepu srdca. Reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu vyžarovať do iných oblastí vrátane, ale nie výlučne do panvy, pliec alebo hrudného koša.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Visudyne

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku sa preukázala počas 4 hodín pri 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za podmienky pred podaním a čas uchovávania, ktorý normálne nemá byť dlhší ako 4 hodiny pri teplote do 25°C a ochrane pred svetlom.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Visudyne obsahuje**

- Liečivo je verteporfín. Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mg verteporfínu. Po rozpustení 1 ml obsahuje 2 mg verteporfínu. 7,5 ml pripraveného roztoku obsahuje 15 mg verteporfínu.
- Ďalšie zložky sú dimyristoylfosfatidylcholí, vaječný fosfatidylglycerol, palmitan kyseliny askorbovej, butylhydroxytoluén (E321) a monohydrát laktózy.

### **Ako vyzerá Visudyne a obsah balenia**

Visudyne sa dodáva ako tmavozelený až čierny prášok v injekčnej liekovke z bezfarebného skla. Prášok sa pred použitím rozpustí vo vode na nepriehľadný tmavozelený roztok.

Visudyne je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku s práškom.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Nemecko

### **Výrobca**

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 23-24  
17489 Greifswald  
Nemecko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Rekonštituuje Visudyne v 7,0 ml vody na injekciu, čím vznikne 7,5 ml roztoku s koncentráciou 2,0 mg/ml. Rekonštituovaný Visudyne je nepriehľadný tmavozelený roztok. Odporúča sa pred použitím vizuálne skontrolovať rekonštituovaný Visudyne na cudzorodé častice a zmenu sfarbenia. Na dávku 6 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela (dávka odporúčaná na liečbu) zriedte požadované množstvo roztoku Visudynu roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) na infúziu na konečný objem 30 ml. Nepoužite roztok chloridu sodného. Odporúča sa použiť štandardný infúzny filter s hydrofilnými membránami (napr. polyétersulfón) s veľkosťou pórov nie menšou ako 1,2 µm.

Podmienky na uchovávanie, pozri časť 5 tejto písomnej informácie pre používateľa.

Injekčná liekovka a akákoľvek nespotrebovaná časť rekonštituovaného roztoku sa po jednorazovom použití majú zlikvidovať.

Ak sa roztok rozleje, má sa zachytiť a zotrieť vlhkou tkaninou. Je potrebné vyvarovať sa kontaktu s očami a kožou. Odporúča sa používať gumené rukavice a chrániť si oči. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.