

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Visudyne 15 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje 15 mg verteporfina.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg verteporfina. 7,5 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 15 mg verteporfina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Temnozelen do črn prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Visudyne je indicirano za zdravljenje

- odraslih z eksudativno (vlažno) obliko starostne degeneracije makule (AMD) s prevladujočo klasično subfovealno horioidarno neovaskularizacijo (CNV) ali
- odraslih s subfovealno horioidarno neovaskularizacijo zaradi bolezenske kratkovidnosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Visudyne naj aplicirajo samo oftalmologi, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolnikov s starostno degeneracijo makule ali z bolezensko kratkovidnostjo.

Odmerjanje

Odrasli, vključno s starejšimi (starimi ≥ 65 let)

Fotodinamična terapija (PDT) z zdravilom Visudyne je dvostopenjski postopek:

Prva stopnja je 10-minutna intravenska infuzija zdravila Visudyne v odmerku 6 mg/m² telesne površine, razredčenega v 30 ml infuzijske raztopine (glejte poglavje 6.6).

Druga stopnja je svetlobna aktivacija zdravila Visudyne 15 minut po začetku infundiranja (glejte podpoglavje "Način uporabe").

Bolnike je potrebno kontrolirati vsake 3 mesece. V primeru ponovne eksudacije iz horioidalne neovaskularne lezije je lahko bolnik zdravljen z zdravilom Visudyne do štirikrat na leto.

Zdravljenje drugega očesa z zdravilom Visudyne

Ni kliničnih podatkov, ki bi podpirali sočasno zdravljenje drugega očesa. Če pa je zdravljenje drugega očesa potrebno, je treba drugo oko osvetliti takoj po koncu osvetljevanja prvega očesa, vendar najpozneje 20 minut od začetka infundiranja.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno motenim delovanjem jeter ali z obstrukcijo žolčnih izvodil je treba skrbno pretehtati primernost zdravljenja z zdravilom Visudyne. Z uporabo zdravila pri teh bolnikih ni nobenih izkušenj. Verteporfin se izloča predvsem z žolčem (preko jeter), zato bi lahko prišlo do povečane izpostavljenosti verteporfinu. Pri bolnikih z blago okvaro jeter ne pride do bistveno povečane izpostavljenosti verteporfinu (glejte podpoglavji "Biotransformacija" in "Izločanje" v poglavju 5.2), zato prilagajanje odmerkov pri teh bolnikih ni potrebno.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Visudyne kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Uporabe zdravila Visudyne pri bolnikih z okvaro ledvic niso proučevali, vendar farmakološke lastnosti učinkovine ne kažejo na potrebo po prilagajanju odmerkov (glejte podpoglavji "Biotransformacija" in "Izločanje" v poglavju 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Visudyne pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Zdravilo Visudyne pri tej populaciji ni indicirano.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno samo za intravensko infuzijo.

Za svetlobno aktivacijo zdravila Visudyne se uporablja diodni laser, ki daje hladno rdečo svetlobo (valovne dolžine $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$), s pomočjo naprave iz optičnih vlaken, nameščene na špranjko svetilko, in ustrezne kontaktne leče. Pri priporočeni jakosti svetlobe 600 mW/cm^2 je za zahtevani svetlobni odmerek 50 J/cm^2 potrebnih 83 sekund.

Največja linearna dimenzija horioidalne neovaskularne lezije se oceni s fluoresceinsko angiografijo in fotografiranjem očesnega ozadja. Priporočljive so kamere za očesno ozadje z 2,4- do 2,6-kratno povečavo. Osvetljeni predel mora pokriti vse neovaskularizacije, kri in/ali blokirano fluorescenco. Zdravljenje slabo omejenih meja lezije se zagotovi tako, da se okrog vidne lezije doda še pas, širok $500 \mu\text{m}$. Nazalni rob osvetljenega predela mora biti vsaj $200 \mu\text{m}$ od temporalnega roba papile vidnega živca. V kliničnih študijah je bila največja velikost osvetljenega predela pri prvem zdravljenju $6.400 \mu\text{m}$. Za zdravljenje lezij, večjih od največje velikosti osvetljenega predela, je treba svetlobo usmeriti na največji možni predel aktivne lezije.

Da bi zdravnik lahko dosegel najboljši učinek zdravljenja, je pomembno, da se ravna po zgornjih priporočilih.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Visudyne je kontraindicirano tudi pri bolnikih s porfirijo in pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (glejte podpoglavje "Okvara jeter" v poglavju 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fotosenzitivnost in izpostavljanje svetlobi

Bolniki, ki prejmejo zdravilo Visudyne, postanejo po infundiranju za 48 ur fotosenzitivni. V tem času

naj se izogibajo izpostavljanju nezaščitene kože, oči ali drugih delov telesa neposredni sončni svetlobi ali močni umetni svetlobi, na primer v solarijih, svetlobi močnih halogenskih svetilk ali močni osvetlitvi v kirurških operacijskih dvoranah ali zobozdravniških ambulantah. V času do osemindeset ur po uporabi zdravila Visudyne se je potrebno izogibati dolgotrajnejšemu izpostavljanju svetlobi iz medicinskih naprav, ki oddajajo svetlobo, na primer iz pulznih oksimetrov.

Če morajo bolniki v prvih 48 urah po zdravljenju iti podnevi na prosto, si morajo zaščititi kožo in oči z zaščitnimi oblačili in temnimi sončnimi očali. UV zaščitni faktorji v kremah za sončenje niso učinkoviti za varovanje pred fotosenzitivnostnimi reakcijami.

Okolna svetloba v zaprtih prostorih je varna. Bolniki naj ne bodo v temi in jih je treba spodbujati, da izpostavljajo kožo okolni svetlobi v zaprtih prostorih, ker bo to pomagalo hitro odstraniti zdravilo iz telesa skozi kožo s procesom, ki se imenuje fotobeljenje.

Uporaba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ali z obstrukcijo žolčnih izvodil

Odločitev glede zdravljenja z zdravilom Visudyne je treba skrbno preudariti pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ali obstrukcijo žolčnih izvodil, ker z uporabo zdravila pri teh bolnikih ni nikakršnih izkušenj. Verteporfin se izloča predvsem z žolčem (preko jeter), zato bi lahko prišlo do povečane izpostavljenosti verteporfinu.

Tveganje za močno poslabšanje vida

Pri bolnikih, ki se jim v enem tednu po zdravljenju vid močno poslabša (ustrezno 4 vrstam ali več), se zdravljenja ne sme ponoviti vsaj toliko časa, dokler se jim vid ne izboljša na raven pred zdravljenjem in dokler zdravnik skrbno ne pretehta možnih koristi in tveganj nadaljnjega zdravljenja.

Ekstravazacija raztopine za infundiranje

Ekstravazacija zdravila Visudyne, posebno še, če je prizadeti predel izpostavljen svetlobi, lahko povzroči močno bolečino, vnetje, oteklino, nastajanje mehurjev ali obarvanje mesta injiciranja. Za lajšanje bolečine je lahko potrebno analgetično zdravljenje. Poročali so tudi o lokaliziranih (kožnih) nekrozah na mestu injiciranja po ekstravazaciji. V primeru ekstravazacije je treba infundiranje takoj prekiniti. Prizadeti predel mora biti temeljito zaščiteno pred močno neposredno svetlobo, dokler oteklina in obarvanost ne izgineta, na mesto injiciranja pa je treba dati mrzle obkladke. Za preprečitev ekstravazacije je treba pred začetkom infundiranja zdravila Visudyne nastaviti stalen intravenski kanal in ga kontrolirati. Za infundiranje je treba izbrati čim večjo veno na zgornjem udu, najbolje antekubitalno, izogibati pa se je treba malim venam na hrbtni roki.

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o bolečini v prsih, vazovagalnih reakcijah in preobčutljivostnih reakcijah na infuzijo zdravila Visudyne. Tako vazovagalne kot preobčutljivostne reakcije so povezane s splošnimi simptomi, kot so sinkopa, znojenje, omotičnost, izpuščaj, dispneja, vročinski oblivi in spremembe krvnega tlaka ter srčne frekvence. V redkih primerih so te reakcije lahko hude in lahko vključujejo konvulzije. Med infundiranjem zdravila Visudyne morajo biti bolniki pod strogim medicinskim nadzorom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Visudyne, so poročali o primerih anafilaktičnih reakcij. Če med infundiranjem zdravila ali po njem pride do anafilaktične ali druge resne alergijske reakcije, je treba odmerjanje zdravila Visudyne takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Anestezija

O uporabi zdravila Visudyne pri anesteziranih bolnikih ni kliničnih podatkov. Pri sediranih ali anesteziranih prašičih je odmerek zdravila Visudyne, ki je bil bistveno večji od priporočenega odmerka za bolnike, dan v obliki bolusne injekcije, povzročil hude hemodinamske učinke, vključno s

smrtjo, verjetno zaradi aktivacije komplemента. Predhodno dajanje difenhidramina je te učinke ublažilo, kar kaže na možno vpletenost histamina v ta proces. Tega učinka niso opažali niti pri nesediranih prašičih, ki so bili pri zavesti, niti pri kakšni drugi vrsti, vključno s človekom. Verteporfin je v plazemski koncentraciji, več kot petkrat višji od pričakovane najvišje plazemske koncentracije pri zdravljenih bolnikih, povzročil nizko raven aktivacije komplemента v človeški krvi *in vitro*. V kliničnih preskušanjih niso poročali o klinično pomembni aktivaciji komplemента, med spremljanjem zdravila po prihodu na trg pa so poročali o anafilaktičnih reakcijah. Med infundiranjem zdravila Visudyne morajo biti bolniki pod strogim medicinskim nadzorom, pri odločanju za zdravljenje z zdravilom Visudyne v splošni anesteziji pa je potrebna previdnost.

Drugi podatki

Zdravilo Visudyne vsebuje majhne količine butilhidroksitoluena (E321). Ta sestavina draži oči, kožo in sluznice. V primeru neposrednega stika z zdravilom Visudyne je potrebno temeljito spiranje z vodo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli.

Druga zdravila, ki fotosenzitizirajo

Možno je, da bi sočasna uporaba drugih zdravil, ki fotosenzitizirajo (na primer tetraciklinov, sulfonamidov, fenotiazinov, sulfoniluree, hipoglikemičnih zdravil, tiazidnih diuretikov in grizeofulvina), lahko povečala možnost nastanka fotosenzitivnostnih reakcij. Iz tega razloga je pri sočasni uporabi zdravila Visudyne z drugimi zdravili, ki fotosenzitizirajo, potrebna previdnost (glejte podpoglavje "Fotosenzitivnost in izpostavljanje svetlobi" v poglavju 4.4).

Zdravila, ki povečujejo privzem verteporfina v vaskularnem endoteliju

Znano je, da zdravila, kot so zaviralci kalcijevih kanalčkov, polimiksin B in zdravljenje z obsevanjem, vplivajo na vaskularni endotelij. Po teoretičnih podatkih, a brez podpore kliničnih dokazov, bi ta zdravila pri sočasni uporabi lahko povečala privzem verteporfina v tkivo.

Lovilci prostih radikalov

Čeprav ni na voljo kliničnih dokazov, bi po teoretičnih podatkih lahko antioksidanti (na primer beta-karoten) ali zdravila, ki lovijo proste radikale (na primer dimetilsulfoksid (DMSO), format, manitol ali alkohol) nevtralizirali aktivirane kisikove zvrsti, ki nastajajo zaradi verteporfina, kar bi zmanjšalo delovanje verteporfina.

Zdravila, ki antagonizirajo okluzijo krvnih žil

Okluzija krvnih žil je glavni mehanizem delovanja verteporfina, zato bi teoretično lahko zdravila, kot so vazodilatatorji in sredstva, ki preprečujejo strjevanje krvi in agregacijo trombocitov (na primer zaviralci tromboksana A2), antagonizirala delovanje verteporfina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za verteporfin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih so pokazale teratogene učinke pri eni živalski vrsti (podgana) (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Visudyne ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno (le če korist upravičuje možno tveganje za plod).

Dojenje

Verteoporfin in njegov dvokislinski metabolit se izločata v materino mleko v majhnih količinah. Zato se verteoporfin pri doječih materah ne sme uporabljati ali pa je treba dojenje prekiniti za 48 ur po uporabi zdravila.

Plodnost

O vplivu verteoporfin na plodnost pri ljudeh ni nobenih podatkov. V nekliničnih študijah niso opazili zmanjšane plodnosti ali genotoksičnih učinkov zdravila (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen za ljudi ni znan. Bolnike v reproduktivni dobi je treba opozoriti, da ni nobenih podatkov o vplivu na plodnost in da je pred uporabo zdravila Visudyne treba pretehtati tveganja in koristi za posameznega bolnika.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Po zdravljenju z zdravilom Visudyne lahko pri bolnikih nastopijo prehodne motnje vida, na primer nenormalen vid, poslabšanje vida ali izpadi vidnega polja, ki lahko zmanjšajo njihovo sposobnost za upravljanje motornih vozil ali uporabo strojev. Med trajanjem teh simptomov naj bolniki ne upravljajo motornih vozil in ne uporabljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so bili večinoma prehodni in blago do zmerno izraženi. Pri bolnikih z bolezensko kratkovidnostjo so poročali o podobnih neželenih učinkih kot pri bolnikih s starostno degeneracijo makule.

Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi zdravila Visudyne (verteoporfin za infundiranje) najbolj pogosto poročali, so reakcije na mestu injiciranja (ki vključujejo bolečino, edem, vnetje, ekstravazacijo, izpuščaje, krvavitev, spremenjeno barvo) in motnje vida (ki vključujejo zamegljen, zabrisan vid, fotopsijo, zmanjšanje ostrine vida in izpade vidnega polja, vključno s skotomi in črnimi pegami).

Za naslednje neželene učinke velja, da bi bili lahko povezani z zdravljenjem z zdravilom Visudyne. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni imunskega sistema

pogosti	preobčutljivost ¹
pogostnost neznana	anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

pogosti	hiperholesterolemija
---------	----------------------

Bolezni živčevja

pogosti	sinkopa, glavobol, omotičnost ¹
občasni	hiperestezija
pogostnost neznana	vazovagalne reakcije ¹

Očesne bolezni	
pogosti	zelo zmanjšana ostrina vida ² , motnje vida, kot so zmanjšana ostrina vida, zamegljen, zabrisan vid, fotopsija, izpadi vidnega polja, na primer skotomi, sivi ali temni obroči in črne pege
občasni	odstop mrežnice, retinalna krvavitev, krvavitev v steklovino, edem mrežnice
redki	ishemija mrežnice (prekinjena perfuzija mrežničnih ali horioidalnih žil)
pogostnost neznana	raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice, makularni edem
Srčne bolezni	
pogostnost neznana	miokardni infarkt ³
Žilne bolezni	
občasni	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	dispneja ¹
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	fotosenzitivnostna reakcija ⁴
občasni	izpuščaj, urtikarija, srbenje ¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	bolečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, ekstravazacija na mestu injiciranja, astenija
občasni	preobčutljivost na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, spremenjena barva na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, bolečina
redki	splošno slabo počutje ¹
pogostnost neznana	mehurčki na mestu injiciranja, nekroze na mestu injiciranja
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
pogosti	z infundiranjem povezana bolečina v prsih ⁵ , z infundiranjem povezana reakcija, ki se izraža predvsem kot bolečina v križu ^{5,6}

¹ Poročali so o vazovagalnih reakcijah in preobčutljivostnih reakcijah na infuzijo zdravila Visudyne. Splošni simptomi lahko vključujejo glavobol, slabo počutje, sinkopo, znojenje, omotičnost, izpuščaj, urtikarijo, srbenje, dispnejo, vročinske oblike in spremembe krvnega tlaka ter srčne frekvence. V redkih primerih so te reakcije lahko hude in lahko vključujejo konvulzije.

² V oftalmoloških s placebom kontroliranih kliničnih študijah faze III so poročali o močnem poslabšanju vida, ki ustreza 4 vrstam ali več in do katerega pride v 7 dneh po zdravljenju, in sicer pri 2,1 % bolnikov, zdravljenih z verteporfinom, in pri manj kot 1 % bolnikov v nekontroliranih kliničnih študijah. To se je zgodilo zlasti pri bolnikih s samo okultnimi lezijami (4,9 %) ali pri bolnikih s starostno degeneracijo makule z minimalnimi klasičnimi horioidalnimi neovaskularnimi (CNV) lezijami, niso pa o tem poročali pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri nekaterih bolnikih so opažali delno ponovno izboljšanje vida.

³ Poročali so o miokardnem infarktu, predvsem pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi v anamnezi. Do miokardnega infarkta je včasih prišlo v 48 urah po infuziji.

⁴ Fotosenzitivnostne reakcije (pri 2,2 % bolnikov in < 1 % ciklov zdravljenja z zdravilom Visudyne) so se pojavljale v obliki sončnih opeklin po izpostavljanju sončni svetlobi, običajno v 24 urah po zdravljenju z zdravilom Visudyne. Bolniki naj se takim reakcijam izogibajo, tako da se ravna po navodilih za zaščito pri fotosenzitivnosti v poglavju 4.4.

⁵ Z infundiranjem povezana bolečina v križu in prsih, ki lahko seva v druge predele, med drugim v medenico, ramenski obroč ali prsni koš.

⁶ Večja pojavnost bolečin v križu med infundiranjem v skupini, ki je prejela zdravilo

Visudyne, ni bila povezana z znaki hemolize ali alergijske reakcije in je navadno do konca infundiranja izginila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek zdravila in/ali svetlobe v zdravljenem očesu lahko povzroči neselektivno prekinitev perfuzije normalnih mrežničnih žil z možnostjo močnega poslabšanja vida.

Prevelik odmerek zdravila ima lahko za posledico podaljšanje obdobja, med katerim je bolnik fotosenzitiven. V takih primerih naj bolnik podaljša zaščito kože in oči pred neposredno sončno svetlobo ali močno umetno svetlobo za obdobje, sorazmerno prejetemu prevelikemu odmerku.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, zaviralci neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA01

Mehanizem delovanja

Verteporfin, imenovan tudi enokislinski derivat benzoporfirina (BPD-MA), je sestavljen iz mešanice enako aktivnih regioizomer BPD-MA_C in BPD-MA_D v razmerju 1:1. Uporablja se kot zdravilo, ki se aktivira s svetlobo (fotosenzitizer).

Klinično priporočeni odmerek verteporfina sam po sebi ni citotoksičen. Iz njega nastajajo citotoksične spojine le takrat, ko se aktivira s svetlobo v prisotnosti kisika. Ko se energija, ki jo absorbira porfirin, prenese na kisik, nastaja močno reaktivni, kratkoživi singlet kisik. Singlet kisik povzroča poškodbe bioloških struktur v dosegu difuzije, kar povzroči lokalno vaskularno okluzijo, celične okvare, v določenih razmerah pa tudi smrt celic.

Osnova selektivnosti fotodinamične terapije (PDT) z verteporfinom je poleg lokalizirane izpostavljenosti svetlobi tudi dejstvo, da celice, ki se hitro razraščajo, vključno z endotelijem horioidalne neovaskularne lezije, selektivno in hitro privzemajo in zadržujejo verteporfin.

Klinična učinkovitost in varnost

Starostna degeneracija makule s pretežno klasičnimi subfovealnimi lezijami

Zdravilo Visudyne so proučevali v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih dvojno maskiranih multicentričnih študijah (BPD OCR 002 A in B ali zdravljenje starostne degeneracije makule s fotodinamično terapijo [Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy -TAP]). Skupno je bilo v raziskavi zajetih 609 bolnikov (402 zdravilo Visudyne, 207 placebo).

Cilj je bil prikazati dolgoročno učinkovitost in varnost fotodinamične terapije z verteporfinom pri omejevanju zmanjševanja ostrine vida pri bolnikih s subfovealno horioidarno neovaskularizacijo zaradi starostne degeneracije makule.

Primarna učinkovitostna spremenljivka je bila pogostnost odziva, ki je bila opredeljena kot delež

bolnikov, ki so po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno ostrino vida izgubili manj kot 15 črk (kar ustreza 3 vrstam) ostrine vide (merjene s tablicami ETDRS).

Za zdravljenje so upoštevali naslednje vključitvene kriterije: bolniki, starejši od 50 let, prisotnost CNV zaradi AMD, prisotnost sestavin klasičnih lezij v CNV leziji (definirani kot dobro omejen predel fluorescenca pri angiografiji), subfovealna lokalizacija CNV lezije (prizadetost geometričnega središča fovealnega avaskularnega predela), predel klasične in okultne CNV lezije predstavlja ≥ 50 % površine celotne lezije, največja linearna dimenzija celotne lezije je ≤ 9 površin papile iz raziskave makularne fotokoagulacije (MPS - 'Macular Photocoagulation Study'), optimalno korigirana ostrina vida med 34 in 73 črkami (tj. približno 20/40 in 20/200) na zdravljenem očesu. Dovoljena je bila prisotnost okultnih CNV lezij (slabo omejena fluorescenca na angiogramu).

Rezultati kažejo, da je bilo po 12 mesecih zdravilo Visudyne statistično boljše od placeba glede deleža bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje. Študiji sta pokazali 15 % razliko med obravnavanima skupinama (61 % za bolnike, zdravljene z zdravilom Visudyne, v primerjavi s 46 % za bolnike, ki so dobivali placebo, $p < 0,001$, analiza ITT). Ta 15 % razlika med obravnavanima skupinama je bila potrjena po 24 mesecih (53 % za zdravilo Visudyne proti 38 % za placebo, $p < 0,001$).

Pri podskupini bolnikov, pri kateri so prevladovala klasične CNV lezije ($N=243$; Visudyne 159, placebo 84), je bila večja koristnost zdravljenja verjetnejša. Po 12 mesecih so ti bolniki pokazali razliko 28 % med obravnavanima skupinama (67 % za bolnike, zdravljene z zdravilom Visudyne, v primerjavi z 39 % za bolnike, ki so dobivali placebo, $p < 0,001$); koristni učinek je pri 24 mesecih še vedno trajal (59 % proti 31 %, $p < 0,001$).

Podaljšanje študije TAP:

Pri bolnikih, ki so jih od 24. meseca dalje spremljali v odprti nekontrolirani študiji in jih zdravili z zdravilom Visudyne po potrebi, pridobljeni podatki za dolgoročno podaljšanje terapije kažejo, da se izidi vida, doseženi v 24. mesecu, lahko vzdržujejo do 60. meseca.

V študiji TAP, opravljeni pri bolnikih z vsemi vrstami lezij, je bilo povprečno število ciklusov zdravljenja na leto v randomizirani, s placebom kontrolirani fazi 3,5 v prvem letu po diagnozi in 2,4 v drugem letu, v odprti podaljšani fazi pa 1,3 v tretjem letu, 0,4 v četrtem in 0,1 v petem letu.

Ugotovili niso nobenega novega problema glede varnosti.

Starostna degeneracija makule z okultnimi, a brez klasičnih lezij

V skupini bolnikov z okultno subfovealno CNV z znaki nedavnega ali prisotnega napredovanja bolezni koristnost zdravila Visudyne ni bila enotno dokazana.

Pri bolnikih z AMD, za katero je bila značilna okultna CNV brez klasične subfovealne CNV, so izvedli dve randomizirani s placebom kontrolirani dvojno maskirani multicentrični 24-mesečni študiji (BPD OCR 003 AMD ali Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD [VIP-AMD] in BPD OCR 013 ali Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization [VIO]).

V študijo VIO so bili vključeni bolniki z okultno, a brez klasične subfovealne CNV z oceno vidne ostrine 73-34 črk (20/40-20/200) in bolniki z lezijami, ki so bile večje od 4 MPS površin papile, in izhodiščno vidno ostrino < 65 črk ($< 20/50$). V to študijo je bilo vključenih 364 bolnikov (244 verteporfin, 120 placebo). Primarni parameter učinkovitosti je bil enak kot pri TAP (glejte zgoraj), z dodatnim rokom opazovanja po 24 mesecih. Poleg tega je bil določen še en parameter učinkovitosti: delež bolnikov z izgubo vida za manj kot 30 črk (kar je enakovredno 6 vrstam) vidne ostrine po 12 in 24 mesecih glede na izhodišče. Študija ni pokazala statistično značilnih rezultatov pri primarnem parametru učinkovitosti niti po 12 mesecih (delež bolnikov z izgubo vida manj kot 15 črk: 62,7 % proti 55,0 %, $p=0,150$; delež bolnikov z izgubo vida manj kot 30 črk: 84,0 % proti 83,3 %, $p=0,868$) niti po 24 mesecih (delež bolnikov z izgubo vida manj kot 15 črk 53,3 % proti 47,5 %, $p=0,300$; delež bolnikov z izgubo vida manj kot 30 črk 77,5 % proti 75,0 %, $p=0,602$). Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Visudyne, je v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, pri večjem deležu

prišlo do neželenih dogodkov (88,1 % proti 81,7 %), do povezanih neželenih dogodkov (23,0 % proti 7,5 %), do dogodkov, zaradi katerih so prenehali sodelovati v študiji, (11,9 % proti 3,3 %) in do dogodkov, ki so se končali s smrtjo (n=10 [4,1 %] proti n=1 [0,8 %]). Nobene smrti niso povezovali z zdravljenjem.

V študijo VIP-AMD so bili vključeni bolniki z okultno, a brez klasične subfovealne CNV z oceno vidne ostrine >50 črk (20/100). V to študijo so bili vključeni tudi bolniki s CNV, ki je bila deloma klasična, in z oceno vidne ostrine >70 črk (20/40). V študijo je bilo vključenih 339 bolnikov (225 verteporfin, 114 placebo). Parameter učinkovitosti je bil enak kot pri TAP in VIO (glejte zgoraj). Po 12 mesecih študija ni pokazala statistično značilnih rezultatov glede primarnega parametra učinkovitosti (pogostnost odziva 49,3 % proti 45,6 %, $p=0,517$). Po 24 mesecih je bila ugotovljena statistično značilna razlika 12,9 % v korist zdravila Visudyne v primerjavi s placebom (46,2 % proti 33,3 %, $p=0,023$). V podskupini bolnikov z okultnimi, a brez klasičnih lezij (n=258) se je pokazala statistično značilna razlika 13,7 % v korist zdravila Visudyne v primerjavi s placebom (45,2 % proti 31,5 %, $p=0,032$). Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Visudyne, je v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, pri večjem deležu prišlo do neželenih dogodkov (89,3 % proti 82,5 %), do povezanih neželenih dogodkov (42,7 % proti 18,4 %) in do dogodkov, zaradi katerih so prenehali sodelovati v študiji (6,2 % proti 0,9 %). Med bolniki z zdravilom Visudyne je pri manjšem deležu prišlo do dogodkov, ki so se končali s smrtjo (n=4 [1,8 %] proti n=3 [2,6 %]); nobene smrti niso povezovali z zdravljenjem.

Bolezenska kratkovidnost

Ena multicentrična dvojno maskirana s placebom kontrolirana randomizirana študija (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) je bila opravljena pri bolnikih s subfovealno horioidarno neovaskularizacijo, ki jo je povzročila bolezenska kratkovidnost. V študijo je bilo vključenih skupaj 120 bolnikov (81 zdravilo Visudyne, 39 placebo). Odmerjanje in shema ponovnega zdravljenja sta bila enaka kot v študijah AMD.

Po 12 mesecih je imelo zdravilo Visudyne prednost glede primarnega cilja opazovanja glede učinkovitosti (odstotek bolnikov, ki so izgubili za manj kot 3 vrste ostrine vida) – 86 % za zdravilo Visudyne proti 67 % za placebo, $p=0,011$. Odstotek bolnikov, ki so izgubili manj kot 1,5 vrste, je bil 72 % (zdravilo Visudyne) proti 44 % (placebo), ($p=0,003$).

Po 24 mesecih je 79 % bolnikov z zdravilom Visudyne in 72 % bolnikov s placebom izgubilo manj kot 3 vrste ostrine vida ($p=0,38$). Odstotek bolnikov, ki so izgubili manj kot 1,5 vrste, je bil pri zdravilu Visudyne 64 %, pri placebo pa 49 % ($p=0,106$).

To kaže, da se lahko klinična koristnost sčasoma zmanjša.

Podaljšanje študije VIP-PM:

Pri bolnikih, ki so jih od 24. meseca dalje spremljali v odprti nekontrolirani študiji in jih zdravili z zdravilom Visudyne po potrebi, pridobljeni podatki za dolgoročno podaljšanje terapije kažejo, da se izidi vida, doseženi v 24. mesecu, lahko vzdržujejo do 60. meseca.

V študiji VIP-PM, opravljeni pri bolnikih z bolezensko kratkovidnostjo, je bilo povprečno število ciklusov zdravljenja na leto v randomizirani, s placebom kontrolirani fazi 3,5 v prvem letu po diagnozi in 1,8 v drugem letu, v odprti podaljšani fazi pa 0,4 v tretjem letu, 0,2 v četrtem in 0,1 v petem letu.

Ugotovili niso nobenega novega problema glede varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dva regioizomera verteporfina imata podobne farmakokinetične lastnosti glede porazdelitve in izločanja, tako da s farmakokinetičnega vidika oba izomera skupaj predstavljata verteporfin.

Porazdelitev

$C_{\max}$ po 10-minutnem infundiranju 6 oziroma 12 mg/m² telesne površine v ciljni skupini je približno 1,5 oziroma 3,5 µg/ml. Po 10-minutni infuziji odmerka 3-14 mg/m² so v stanju dinamičnega ravnovesja zabeležili volumen porazdelitve približno 0,60 l/kg in očistek približno 101 ml/h/kg. Pri vseh uporabljenih odmerkih zdravila Visudyne je bila ugotovljena največ dvakratna variabilnost plazemskih koncentracij med posamezniki pri $C_{\max}$ (takoj po koncu infundiranja) in v času osvetlitve.

V polni človeški krvi je 90 % verteporfina vezanega v plazmi, 10 % pa na krvne celice, od tega ga je zelo malo vezanega na membrane. V človeški plazmi je 90 % verteporfina vezanega na frakcije plazemskih lipoproteinov in približno 6 % na albumine.

Biotransformacija

Estrsko skupino verteporfina hidrolizirajo plazemske in jetrne esterase, tako da nastane dvokislinski derivat benzoporfirina (BPD-DA). Tudi BPD-DA je fotosenzitizator, vendar gre pri njem za majhno sistemsko izpostavljenost (5–10 % izpostavljenosti verteporfinu, kar kaže na to, da se večina zdravilne učinkovine odstrani iz telesa v nespremenjeni obliki). Študije *in vitro* niso pokazale, da bi bila pomembno vpletena oksidativna presnova z encimi s citokromom P450.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas odstranjevanja iz plazme za verteporfin je bil približno 5–6 ur.

Kombinirano izločanje verteporfina in BPD-DA v človeškem urinu je bilo manjše od 1 %, kar kaže na izločanje z žolčem.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost in najvišja koncentracija v plazmi sta sorazmerni velikosti odmerka v okviru od 6 do 20 mg/m².

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari 65 let ali več)

Čeprav sta povprečni vrednosti $C_{\max}$ in AUC pri starejših bolnikih, ki so prejeli verteporfin, višji kot pri mladih prostovoljcih ali bolnikih, ti razliki ne veljata za klinično pomembni.

Okvara jeter

V študiji pri bolnikih z blago okvaro jeter (opredeljeno kot patološki izvid dveh jetrnih testov ob vključitvi v študijo) se vrednosti AUC in $C_{\max}$ nista bistveno razlikovali od tistih pri kontrolni skupini. V nasprotju z njima pa je bil razpolovni čas pri teh bolnikih bistveno daljši, in sicer za približno 20 %.

Okvara ledvic

O študijah farmakokinetike verteporfina pri bolnikih z okvaro ledvic niso poročali. Obseg izločanja verteporfina in njegovega presnovka preko ledvic je majhen (<1 % odmerka verteporfina), tako da pri bolnikih z okvaro ledvic klinično pomembne spremembe v izpostavljenosti verteporfinu niso zelo verjetne.

Etnične skupine/rase

Poročali so, da je farmakokinetika verteporfina po odmerku 6 mg/m² z 10-minutno infuzijo približno enaka pri zdravih belcih in Japoncih moškega spola.

Vpliv spola

Pri predvidenem odmerku spol ne vpliva bistveno na farmakokinetične parametre zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost posameznih in ponavljajočih se odmerkov

Za akutno in od osvetlitve odvisno toksičnost verteporfina je značilna od odmerka odvisna lokalizirana poškodba globokih tkiv zaradi farmakološkega delovanja fotodinamične terapije (PDT) z verteporfinom. Toksičnost, ki so jo opazili po večkratnih odmerkih verteporfina brez osvetlitve, je večinoma povezana z učinki na hematopoetski sistem. Obseg in izraženost teh učinkov sta bila v vseh študijah približno enaka ter odvisna od odmerka zdravila in trajanja odmerjanja.

Toksičnost za oči

Pri zdravih kuncih in opicah je bila stopnja toksičnega delovanja na oči, zlasti na mrežnico/horoideo, sorazmerna odmerku zdravila, odmerku svetlobe ter trajanju osvetlitve. Rezultati študije toksičnega delovanja na mrežnico pri zdravih psih, ki so jim dajali verteporfin intravensko, oko pa so osvetlili z okolno svetlobo, ne kažejo, da bi bilo tako zdravljenje toksično za oči.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri brejih podganah so bili intravenski odmerki verteporfina 10 mg/kg/dan (kar pomeni približno 40-krat večjo izpostavljenost kot pri ljudeh po odmerjanju 6 mg/m² glede na AUC_{inf} pri podganjih samicah) povezani s povečano pogostnostjo anoftalmije/mikroftalmije, odmerki 25 mg/kg/dan (kar pomeni približno 125-krat večjo izpostavljenost kot pri ljudeh po odmerjanju 6 mg/m² glede na AUC_{inf} pri podganjih samicah) pa so bili povezani s povečano pogostnostjo valovite deformacije reber in anoftalmije/mikroftalmije. Pri kuncih po uporabi odmerkov do 10 mg/kg/dan (kar pomeni približno 20-krat večjo izpostavljenost kot pri ljudeh po odmerjanju 6 mg/m² glede na telesno površino) niso opazili teratogenega delovanja.

Pri podganah po intravenskem vnosu odmerkov do 10 mg/kg/dan (kar pomeni približno 60-krat oziroma 40-krat večjo izpostavljenost kot pri ljudeh po odmerjanju 6 mg/m² glede na AUC_{inf} pri podganjih samicah) niso opazili vpliva na plodnost samcev ali samic.

Kancerogeno delovanje

Študij za oceno kancerogenega delovanja verteporfina niso izvajali.

Mutageno delovanje

V običajnem sklopu genotoksičnih testov verteporfin ni deloval genotoksično niti v odsotnosti niti v prisotnosti osvetlitve. Vendar pa fotodinamična terapija (PDT) sproži nastajanje reaktivnih kisikovih zvrsti, poročali pa so tudi, da povzroča poškodbe DNA, vključno s prelomi verig DNA, z alkalno labilnimi mesti, z razgradnjo DNA in s križnimi povezavami DNA s proteini, kar lahko povzroča kromosomske aberacije, izmenjavo sestrskih kromatid (SCE, sister chromatid exchanges) in mutacije. Ni znano, kaj navedeni potencial za okvaro DNA pri uporabi zdravil za fotodinamično terapijo pomeni za tveganje pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
jajčni fosfatidilglicerol
dimiristoilfosfatidilholin
askorbilpalmitat
butilhidroksitoluen (E321)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Visudyne se v raztopini natrijevega klorida obarja. Ne uporabljajte raztopine natrijevega klorida ali drugih parenteralnih raztopin.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti v zapečateni viali

4 leta

Rok uporabnosti po raztopitvi (rekonstituciji) in razredčenju

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 4 ure pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ne bo uporabljeno takoj, je za čas hranjenja med uporabo in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa normalno ne bi smel biti daljši kot 4 ure pri temperaturi, nižji od 25 °C, zdravilo pa mora biti tačas zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

15 mg praška za raztopino za infundiranje v stekleni viali (tip I) za enkratno uporabo, zapečateni z bromobutilnim zamaškom in aluminijasto dvižno zaporko.

Pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstituirajte zdravilo Visudyne v 7,0 ml vode za injekcije, tako da nastane 7,5 ml raztopine s koncentracijo 2 mg/ml. Rekonstituirano zdravilo Visudyne je neprozorna temnozelena raztopina. Priporočamo, da rekonstituirano zdravilo Visudyne pred uporabo pregledate s prostim očesom, da se prepričate, da v njem ni delcev in da ni spremenjene barve. Za odmerek 6 mg/m² telesne površine (glejte poglavje 4.2) razredčite potrebno količino raztopine zdravila Visudyne v 50 mg/ml (5 %) raztopini dekstroze za infundiranje do končnega volumna 30 ml. Ne uporabljajte raztopine natrijevega klorida (glejte poglavje 6.2). Priporočljiva je uporaba standardnega filtra za infuzijske sisteme s hidrofилnimi membranami (na primer polietersulfon), ki ima pore, večje od 1,2 µm.

Vialo in morebiti neporabljeni del rekonstituirane raztopine po enkratni uporabi zavržite.

Če se raztopina polije, jo obrišite z vlažno krpo. Izogibajte se stiku zdravila z očmi in kožo. Priporočljiva je uporaba gumijastih rokavic in zaščite za oči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/00/140/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. julij 2000
Datum zadnjega podaljšanja: 05. maj 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Visudyne 15 mg prašek za raztopino za infundiranje
verteporfin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 15 mg verteporfina. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg verteporfina.
7,5 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 15 mg verteporfina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat, dimiristoilfosfatidilholin, jajčni fosfatidilglicerol, askorbilpalmitat,
butilhidroksitoluen (E321).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje

1 viala s praškom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne raztapljajte v raztopini natrijevega klorida.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Uporabnost po rekonstituciji in razredčenju: glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Vialo in morebiten neuporabljen ostanek zdravila po enkratni uporabi zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/140/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Visudyne 15 mg prašek za raztopino za infundiranje
verteporfin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Ena viala vsebuje 15 mg verteporfina.

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Visudyne 15 mg prašek za raztopino za infundiranje verteporfin

Preden prejmete zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Visudyne in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Visudyne
3. Kako uporabljati zdravilo Visudyne
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Visudyne
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Visudyne in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Visudyne

Zdravilo Visudyne vsebuje zdravilno učinkovino verteporfin, ki jo pri zdravljenju, imenovanem fotodinamično zdravljenje, aktiviramo z lasersko svetlobo. Ko dobite infuzijo zdravila Visudyne, se to razporedi po telesu tako, da potuje po krvnih žilah, med drugim tudi po krvnih žilah očesnega ozadja. Ko z lasersko svetlobo posvetimo v oko, se zdravilo Visudyne aktivira.

Za kaj uporabljamo zdravilo Visudyne

Zdravilo Visudyne se uporablja za zdravljenje vlažne oblike starostne degeneracije makule in bolezenske kratkovidnosti.

Ti dve bolezni povzročata slabšanje vida. Do slabšanja vida pride zaradi nastajanja novih krvnih žil (horoidalna neovaskularizacija), ki poškodujejo mrežnico (na svetlobo občutljivo membrano, ki leži na očesnem ozadju). Obstajata dve vrsti horoidalne neovaskularizacije in sicer klasična in okulna.

Zdravilo Visudyne se uporablja za zdravljenje pretežno klasične horoidalne neovaskularizacije pri odraslih s starostno degeneracijo makule, pa tudi za zdravljenje vseh vrst horoidalne neovaskularizacije pri odraslih z bolezensko kratkovidnostjo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Visudyne

Zdravila Visudyne ne smete dobiti

- če ste **alergični** na verteporfin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate bolezen, ki se imenuje **porfirija** (redka bolezen, pri kateri ste lahko preveč občutljivi za svetlobo);
- če imate katerekoli hujše **težave z jetri**.

Če imate katero od teh težav, **povejte svojemu zdravniku. Zdravila Visudyne ne smete dobiti.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Visudyne se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- **Če med zdravljenjem ali po njem nastopijo kakršnekoli težave ali opazite simptome, povezane z infuzijo zdravila,** kot so bolečine v prsih, znojenje, omotičnost, izpuščaj, zadihanost, vročinski oblivi, nereden srčni utrip ali krči, to takoj povejte svojemu zdravniku ali medicinski sestri, ker je v takem primeru morda treba infundiranje prekiniti in urgentno obravnavati vaše stanje. Težave v povezavi z infundiranjem lahko vključujejo tudi nenadno izgubo zavesti.
- **Če imate kakršnekoli težave z jetri ali zaporo odtoka žolča,** povejte zdravniku še preden začnete zdravljenje z zdravilom Visudyne.
- **Če zdravilo Visudyne med infundiranjem teče mimo vene v okolno tkivo,** posebno še, če je prizadeti predel izpostavljen svetlobi, lahko to povzroči bolečino, edem, nastajanje mehurjev in spremembo barve kože v predelu, kjer je zdravilo steklo mimo vene. V tem primeru je treba infundiranje prekiniti, kožo pa zdraviti s hladnimi obkladki in jo temeljito zaščititi pred svetlobo, dokler barva kože ne postane spet normalna. Mogoče bo potrebno sredstvo proti bolečinam.
- **Po infundiranju boste 48 ur občutljivi za močno svetlobo.** V tem času se izogibajte direktni sončni svetlobi, močni umetni svetlobi, na primer v solarijih, močni halogenski svetlobi, močnim svetilkam, kakršne uporabljajo kirurgi ali zobozdravniki ali svetlobi iz medicinskih naprav, ki oddajajo svetlobo, na primer iz pulznih oksimetrov (ki jih uporabljajo za merjenje ravni kisika v krvi). Če morate iti na prosto čez dan v prvih 48 urah po zdravljenju, si morate zaščititi kožo in oči z zaščitnimi oblačili in temnimi sončnimi očali. Zaščitni faktorji v kremah za sončenje ne nudijo nikakršne zaščite. Normalna svetloba v zaprtih prostorih je varna.
- **Ne zadržujte se v temi,** ker bo izpostavljanje normalni svetlobi v zaprtih prostorih pomagalo telesu, da hitreje izloči zdravilo Visudyne.
- **Če opazite kakšne težave z očmi po zdravljenju,** na primer slabšanje vida, obvestite svojega zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Visudyne

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku ali farmacevtu povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj ta zdravila lahko povzročajo povečano občutljivost za svetlobo:

- tetracikline ali sulfonamide (zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb),
- fenotiazine (zdravila za zdravljenje psihiatričnih bolezni, občutka slabosti in bruhanja),
- sulfonilsečnine (zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni),
- zdravila za zniževanje ravni sladkorja v krvi,
- tiazidne diuretičke (zdravila za zniževanje krvnega tlaka),
- grizeofulvin (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
- zaviralce kalcijevih kanalčkov (zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, angine pectoris in motenj srčnega ritma),
- antioksidante, kot je beta-karoten, ali zdravila, ki lahko odstranijo oziroma nevtralizirajo proste radikale (kot so dimetilsulfoksid (DMSO), format, manitol in alkohol),
- vazodilatatorje (zdravila, ki širijo krvne žile, tako da sproščajo napetost gladkih mišic),
- ali če se zdravite z obsevanjem.

Nosečnost in dojenje

- Izkušenj z uporabo zdravila Visudyne pri nosečnicah je zelo malo. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Zdravilo Visudyne lahko dobite samo, če vaš zdravnik presodi, da je to neizogibno potrebno.
- Verteporfin v majhni količini prehaja v materino mleko. Povejte zdravniku, če dojite. Zdravnik bo odločil, ali je primerno, da dobite zdravilo Visudyne ali ne. Če prejmete zdravilo Visudyne, je priporočljivo, da 48 ur po odmerjanju zdravila ne dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po zdravljenju z zdravilom Visudyne lahko nastopijo težave z vidom, na primer motnje ali poslabšanje vida, kar je lahko prehodno. V tem primeru ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev, dokler se vam vid ne izboljša.

Zdravilo Visudyne vsebuje majhne količine butilhidroksitoluena (E321)

Ta sestavina draži oči, kožo in sluznice. **Če pridete v neposreden stik z zdravilom Visudyne, ga morate temeljito sprati z vodo.**

3. Kako uporabljati zdravilo Visudyne

Zdravljenje z zdravilom Visudyne poteka v dveh stopnjah

- Najprej bo vaš zdravnik ali farmacevt pripravil infuzijsko raztopino zdravila Visudyne. Zdravilo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra, in sicer v veno s pomočjo infuzije (z intravensko infuzijo).
- Druga stopnja je aktivacija zdravila Visudyne v očesu 15 minut po začetku infundiranja. Zdravnik vam bo v oko vložil posebno kontaktno lečo in vam posvetil v oko s posebnim laserjem. Za odmerek laserske svetlobe, potreben za aktivacijo zdravila Visudyne, je potrebnih 83 sekund. V tem času se boste morali ravnati po zdravnikovih navodilih in ne boste smeli premikati oči.

Po potrebi se lahko zdravljenje z zdravilom Visudyne ponovi vsake 3 mesece, do 4-krat na leto.

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Visudyne je namenjeno samo zdravljenju odraslih in ni indicirano za uporabo pri otrocih.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Visudyne, kot bi smeli

Prevelik odmerek zdravila Visudyne lahko podaljša obdobje, v katerem boste preobčutljivi za svetlobo in morda boste morali več kot 48 ur upoštevati navodila za zaščito pred svetlobo iz poglavja 2. Glede tega vam bo svetoval zdravnik.

Prevelik odmerek zdravila Visudyne in svetlobe v zdravljeno oko lahko zelo poslabša vid.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- **Težave z očmi:** zelo zmanjšana ostrina vida (za 4 vrste ali več v enem tednu po zdravljenju), motnje vida, kot so zamegljen, nejasen ali nerazločen vid, bliskanje, zmanjšana ostrina vida in spremembe v vidnem polju zdravljenega očesa, kot so sive ali temne sence, slepe pege ali temne pike.
- **Splošne težave:** preobčutljivost (alergijske reakcije), sinkopa (nenadna izguba zavesti), glavobol, omotica, zadihanost.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi)

- **Težave z očmi:** krvavitev iz mrežnice ali v steklovino (v prozorno želatinasto snov, ki

izpolnjuje oko za lečo), otekanje ali zastajanje tekočine v mrežnici in odstop mrežnice v zdravljemem očesu.

- **Neželeni učinki na mestu infundiranja:** kot pri drugih vrstah injiciranja je pri nekaterih bolnikih prišlo do krvavitve na mestu infundiranja, spremembe barve kože in do prekomerne občutljivosti kože. Če vam to zgodi, boste na prizadetem predelu kože bolj občutljivi za svetlobo, dokler zelena obarvanost ne izgine.
- **Splošne težave:** izpuščaj, koprivnica, srbenje.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- **Težave z očmi:** slaba prekrvljenost mrežnice ali žilnice (žilne plasti v očesu) v zdravljemem očesu.
- **Splošne težave:** slabo počutje.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- **Težave z očmi:** raztrganje pigmentnega dela mrežnice, otekanje ali zadrževanje tekočine v makuli.
- **Splošne težave:** vazovagalne reakcije (izguba zavesti), znojenje, vročinski oblivi in spremembe krvnega tlaka. V redkih primerih so vazovagalne in preobčutljivostne reakcije lahko hude in lahko vključujejo krče.
- Poročali so o **srčnem infarktu**, zlasti pri bolnikih, ki so že imeli katero od bolezni srca, pri čemer je do infarkta v nekaterih primerih prišlo v 48 urah po zdravljenju z zdravilom Visudyne. Pri sumu na miokardni infarkt takoj poiščite zdravniško pomoč.
- **Lokalno pojavljanje odmrlega kožnega tkiva (nekroze).**

Če pride do česarkoli navedenega, **takoj obvestite zdravnika.**

Drugi neželeni učinki:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- **Neželeni učinki na mestu infundiranja:** kot pri drugih vrstah injiciranja so nekateri bolniki čutili bolečino, prišlo je do otekline, vnetja in do cedenja iz mesta infundiranja.
- **Splošne težave:** občutek slabosti (navzea), sončnim opeklinam podobne reakcije, utrujenost, z infuzijo povezana reakcija, ki se kaže zlasti kot bolečina v prsnem košu ali bolečine v hrbtu, in zvišana raven holesterola.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi)

- **Splošne težave:** bolečina, zvišan krvni tlak, povečana občutljivost na dotik in zvišana telesna temperatura.

Pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- **Neželeni učinki na mestu infundiranja:** kot pri drugih vrstah injiciranja je pri nekaterih bolnikih prišlo do nastajanja mehurjev.
- **Splošne težave:** spremembe srčnega utripa, z infuzijo povezana reakcija, ki se lahko širi v druge predele, med drugim v medenico, rame ali prsni koš.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Visudyne

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 4 ure pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas hranjenja med uporabo in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa ne bi smel biti daljši od 4 ur pri temperaturi, nižji od 25 °C, zdravilo pa mora biti takas zaščiteno pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Visudyne

- Učinkovina je verteporfin. Ena viala vsebuje 15 mg verteporfina. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 2 mg verteporfina. 7,5 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 15 mg verteporfina.
- Druge sestavine zdravila so: dimiristoilfosfatidilholin, jajčni fosfatidilglicerol, askorbilpalmitat, butilhidroksitoluen (E321) in laktoza monohidrat.

Izgled zdravila Visudyne in vsebina pakiranja

Zdravilo Visudyne je pripravljeno v obliki temno zelenega do črnega praška v viali iz prozornega stekla. Prašek se pred uporabo raztopi v vodi, da nastane neprozorna temnozeleno raztopina.

Zdravilo Visudyne je na voljo v pakiranju po 1 vialo s praškom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

Izdovalec

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Rekonstituirajte zdravilo Visudyne v 7,0 ml vode za injekcije, tako da nastane 7,5 ml raztopine s koncentracijo 2,0 mg/ml. Rekonstituirano zdravilo Visudyne je neprozorna temnozelena raztopina. Priporočamo, da rekonstituirano zdravilo Visudyne pred uporabo pregledate s prostim očesom, da se prepričate, da v njem ni delcev in da ni spremenjene barve. Za odmerek 6 mg/m² telesne površine (za zdravljenje priporočeni odmerek) razredčite potrebno količino raztopine zdravila Visudyne v 50 mg/ml (5 %) raztopini dekstroze za infundiranje do končnega volumna 30 ml. Ne uporabljajte raztopine natrijevega klorida. Priporočamo uporabo standardnega filtra za infuzijske sisteme s hidrofilnimi membranami (na primer polietersulfon) in porami velikosti vsaj 1,2 µm.

Za pogoje shranjevanja glejte poglavje 5 v tem navodilu.

Vialo in morebiti neporabljeni del rekonstituirane raztopine po enkratni uporabi zavrzite.

Če se raztopina polije, jo obrišite z vlažno krpo. Izogibajte se stiku zdravila z očmi in kožo. Priporočamo, da uporabljate gumijaste rokavice in si zaščitite oči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.