

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Visudyne 15 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține verteporfină 15 mg.

După reconstituire, 1 ml conține verteporfină 2 mg. 7,5 ml soluție reconstituită conțin verteporfină 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere de culoare verde închis spre negru.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Visudyne este indicat pentru tratamentul

- adulților cu degenerescență maculară senilă (DMS) exsudativă (umedă) cu neovascularizație coroidiană (NVC) subfoveală predominant clasică sau
- adulților cu neovascularizație coroidiană subfoveală secundară unei miopii patologice.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Visudyne trebuie administrat numai de către medicii oftalmologi cu experiență în tratamentul pacienților cu degenerescență maculară senilă sau cu miopie patologică.

#### Doze

##### Adulți, inclusiv vârstnici (≥65 ani)

Tratamentul fotodinamic (TFD) cu Visudyne se realizează în două etape:

Prima etapă constă în administrarea în perfuzie intravenoasă cu durata de 10 minute a unei doze de Visudyne de 6 mg/m<sup>2</sup>, diluată în 30 ml soluție perfuzabilă (vezi pct. 6.6).

A doua etapă constă în activarea Visudyne prin acțiunea luminii, la 15 minute de la începerea perfuziei (vezi „Mod de administrare”).

Pacienții trebuie reevaluați la fiecare 3 luni. În cazul exsudării NVC recidivante, tratamentul cu Visudyne poate fi administrat de până la 4 ori pe an.

##### Tratamentul cu Visudyne al celui de-al doilea ochi

Nu există date clinice care să susțină efectuarea tratamentului concomitent la cel de-al doilea ochi. Cu toate acestea, dacă tratamentul celui de-al doilea ochi este considerat necesar, lumina trebuie aplicată la

nivelul celui de-al doilea ochi imediat după expunerea primului ochi, dar nu mai târziu de 20 minute de la începutul administrării perfuziei.

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență hepatică

Tratamentul cu Visudyne trebuie avut în vedere cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică moderată sau obstrucție biliară. Nu există experiență la acești pacienți. Deoarece verteporfina se excretă în principal pe cale biliară (hepatică), este posibilă expunerea crescută la verteporfina. Expunerea la verteporfina nu este semnificativ crescută la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi „Metabolizare” și „Eliminare” la pct. 5.2) și nu necesită nicio ajustare a dozei.

Visudyne este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

#### Insuficiență renală

Visudyne nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Totuși, caracteristicile farmacologice nu indică nevoia de a ajusta doza (vezi „Metabolizare” și „Eliminare” la pct. 5.2).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Visudyne la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Visudyne nu este indicat la acest grup de pacienți.

### Mod de administrare

Acest medicament este destinat exclusiv administrării prin perfuzie intravenoasă.

Pentru activarea Visudyne cu ajutorul luminii, se utilizează un laser diodă generator de lumină roșie non-termică (lungimea unde 689 nm  $\pm$  3 nm) prin intermediul unei lămpi cu fantă montată la un dispozitiv cu fibră optică și a unor lentile de contact adecvate. În cazul utilizării unei intensități a luminii recomandate de 600 mW/cm<sup>2</sup>, sunt necesare 83 secunde pentru a elibera doza necesară de lumină de 50 J/cm<sup>2</sup>.

Cea mai mare dimensiune liniară a leziunii neovasculare coroidiene este estimată utilizând angiofluorografia și fotografierea fundului de ochi. Se recomandă utilizarea aparatelor de fotografiere a fundului de ochi cu un factor de mărire situat în intervalul 2,4-2,6X. Spotul de tratament trebuie să acopere toată zona care prezintă neovascularizație, sânge și/sau fluorescență captată. Pentru a se asigura tratamentul marginilor slab evidențiate ale leziunii se va adăuga o margine de siguranță de 500  $\mu$ m în jurul leziunii vizibile. Marginea nazală a spotului de tratament trebuie să fie situată la o distanță de cel puțin 200  $\mu$ m față de marginea temporală a discului optic. Dimensiunea maximă a spotului utilizat în primul tratament din cadrul studiilor clinice a fost de 6400  $\mu$ m. Pentru tratamentul leziunilor cu suprafața mai mare decât cea a spotului maxim de tratament, lumina se aplică pe cea mai mare suprafață posibilă a leziunii active.

Este importantă respectarea recomandărilor de mai sus pentru a se obține un efect terapeutic optim.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

De asemenea, Visudyne este contraindicat la pacienții cu porfirie și la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi „Insuficiență hepatică” la pct. 4.2).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Fotosensibilitate și expunerea la lumină

Pacienții cărora li se administrează Visudyne vor deveni fotosensibili timp de 48 ore după administrarea perfuziei. Pe parcursul acestei perioade, pacienții trebuie să evite expunerea neprotejată a pielii, a ochilor sau a altor părți ale corpului la lumina solară directă sau la lumina puternică de interior cum ar fi cea din saloanele de bronzat, lumina puternică de halogen sau lumina puternică din sălile de operație sau din cabinetele stomatologice. De asemenea, timp de 48 ore de la administrarea Visudyne, trebuie evitată expunerea prelungită la lumina emisă de dispozitive medicale cum ar fi puls-oximetrele.

Dacă pacienții trebuie să iasă din casă în timpul zilei în primele 48 ore de la administrarea tratamentului, ei trebuie să își protejeze pielea și ochii purtând haine protectoare și ochelari de soare cu lentile întunecate. Filtrele de protecție UV nu sunt eficiente în protejarea împotriva reacțiilor de fotosensibilitate.

Lumina ambientală de interior nu este nocivă. Pacienții nu trebuie să stea în întuneric și trebuie încurajați să-și expună pielea la lumina ambientală de interior, întrucât aceasta va ajuta la eliminarea rapidă a medicamentului prin piele printr-un proces denumit fotooxidare.

##### Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau obstrucție biliară

Tratamentul cu Visudyne trebuie luat în considerare cu prudență în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau cu obstrucție biliară deoarece nu există experiență clinică la această categorie de pacienți. Deoarece verteporfina se excretă în principal pe cale biliară (hepatică), este posibilă expunerea crescută la verteporfina.

##### Risc de reducere severă a vederii

La pacienții care prezintă o scădere severă a acuității vizuale (echivalentă cu 4 sau mai multe rânduri) pe parcursul primei săptămâni după tratament nu se va repeta tratamentul cel puțin până când acuitatea vizuală nu a revenit complet la nivelul anterior tratamentului și până când potențialele beneficii și riscuri ale următorului tratament au fost evaluate atent de către medicul curant.

##### Extravazarea soluției perfuzabile

Extravazarea Visudyne poate determina durere severă, inflamație, tumefiere, apariția unor formațiuni sau decolorare la locul injecției, în special dacă zona afectată este expusă la lumină. Pentru ameliorarea durerii poate fi necesar tratament analgezic. De asemenea, în urma extravazării, a fost raportată necroză localizată (la nivelul pielii). În cazul producerii extravazării, se va întrerupe imediat perfuzia. Zona afectată se protejează în totalitate de lumina directă puternică până la dispariția tumefierii și dispariția decolorării și se aplică comprese reci la locul injecției. Pentru a evita extravazarea trebuie montată o linie de perfuzie intravenoasă cu o curgere liberă înainte de începerea administrării perfuziei cu Visudyne, iar linia va fi monitorizată. Pentru administrarea perfuziei va fi utilizată cea mai mare venă a brațului, preferabil în zona antecubitală, iar venele mici de pe fața dorsală a mâinii vor fi evitate.

##### Reacții de hipersensibilitate

S-au raportat dureri la nivelul toracelui anterior, reacții vaso-vagale și reacții de hipersensibilitate, asociate cu perfuzarea Visudyne. Atât reacțiile vaso-vagale cât și cele de hipersensibilitate sunt asociate cu simptome generale precum sincopa, sudorația, amețeli, erupții cutanate, dispnee, hiperemie facială și modificări ale tensiunii arteriale și ale frecvenței cardiace. Rar, aceste reacții pot fi severe și pot include

convulsii. Pe parcursul administrării perfuziei cu Visudyne, pacienții trebuie să se afle sub strictă supraveghere medicală.

Au fost observate cazuri de reacții anafilactice la pacienții la care se administrează Visudyne. Dacă apare o reacție anafilactică sau o altă reacție alergică gravă în timpul sau în urma perfuzării, trebuie întreruptă imediat administrarea Visudyne și trebuie inițiată terapie adecvată.

### Anestezie

Nu există date clinice cu privire la administrarea Visudyne pacienților anesteziați. Administrarea injectabilă *in bolus*, la porci sedați sau anesteziați, a unei doze de Visudyne cu mult mai mare decât cea recomandată pacienților a determinat efecte hemodinamice severe, inclusiv decesul, probabil prin activarea complementului. Administrarea anterioară de difenhidramină a diminuat aceste reacții, sugerând faptul că histamina ar putea avea un rol în acest proces. Acest efect nu s-a observat la porcii conștienți, ne-sedați, sau la oricare altă specie, inclusiv la om. O concentrație plasmatică de verteporfina de 5 ori mai mare decât concentrația plasmatică maximă prevăzută la pacienții tratați a determinat *in vitro* un nivel scăzut de activare a complementului în sângele uman. În studiile clinice nu s-a raportat activarea complementului relevantă clinic, dar pe parcursul supravegherii după punerea pe piață a medicamentului s-au raportat reacții anafilactice. Pacienții trebuie să se afle sub strictă supraveghere medicală pe parcursul administrării perfuziei cu Visudyne și se impune precauție când se consideră necesar tratamentul cu Visudyne în condiții de anestezie generală.

### Altele

Visudyne conține cantități mici de hidroxitoluen butilat (E321), care poate irita ochii, pielea și mucoasele. Ca urmare, în cazul contactului direct, acesta trebuie îndepărtat prin spălare cu apă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om.

### Alte medicamente care pot determina fotosensibilizare

Este posibil ca utilizarea concomitentă a altor medicamente fotosensibilizante (de exemplu tetraciline, sulfonamide, fenotiazine, sulfoniluree, medicamente hipoglicemizante, diuretice tiazidice și griseofulvina) să determine creșterea potențialului de apariție a reacțiilor de fotosensibilitate. Ca urmare, se recomandă prudență la administrarea Visudyne concomitent cu alte medicamente care determină reacții de fotosensibilitate (vezi „Fotosensibilitate și expunerea la lumină” la pct. 4.4).

### Medicamente care cresc captarea verteporfinei în endoteliul vascular

Se cunoaște că medicamentele, cum sunt blocanții canalelor de calciu, polimixin B și terapia cu radiații, modifică endoteliul vascular. Pe baza datelor teoretice și în pofida lipsei de dovezi clinice, aceste medicamente ar putea determina captarea tisulară crescută a verteporfinei când sunt utilizate concomitent.

### Substanțe care blochează radicali liberi

Deși nu există dovezi clinice, datele teoretice sugerează faptul că antioxidanții (de exemplu beta-carotenu) sau medicamentele care blochează radicalii liberi (de exemplu dimetilsulfoxid (DMSO), format, manitol sau alcoolul etilic) ar putea consuma speciile activate de oxigen, generate de verteporfina, care determină la o activitate scăzută a verteporfinei.

## Medicamente care antagonizează ocluzia vaselor de sânge

Deoarece ocluzia vaselor de sânge este mecanismul major al acțiunii verteporfinei, există o posibilitate teoretică ca medicamentele precum vasodilatoarele, anticoagulantele și antiagregantele (de exemplu inhibitori ai tromboxanului A2) să poată antagoniza acțiunea verteporfinei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea verteporfinei la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat efecte teratogene la o specie (șobolan) (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Visudyne nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (doar dacă beneficiul justifică riscul potențial asupra fătului).

#### Alăptarea

Verteporfina și metabolitul său diacid sunt excretate în laptele uman în cantități mici. De aceea, nu se va administra mamelor care alăptează sau alăptatul trebuie întrerupt timp de 48 ore de la administrare.

#### Fertilitatea

Nu există date legate de verteporfina privind fertilitatea la om. În studiile non-clinice, nu au fost observate afectarea fertilității și genotoxicitate (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța clinică. Pacienții la vârstă fertilă trebuie avertizați cu privire la lipsa datelor privind fertilitatea, iar Visudyne trebuie administrat numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

După tratamentul cu Visudyne, pacienții pot prezenta tulburări vizuale tranzitorii, cum sunt vedere anormală, scăderea acuității vizuale sau defecte de câmp vizual care pot influența negativ capacitatea acestora de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții nu trebuie să conducă sau să folosească utilaje atâta timp cât aceste simptome persistă.

### **4.8 Reacții adverse**

Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată și tranzitorii. Reacțiile adverse raportate la pacienții cu miopie patologică au fost similare cu cele raportate la pacienții cu AMD.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la administrarea de Visudyne (verteporfină pentru perfuzare) sunt reacții la locul de administrare (inclusiv durere, edem, inflamare, extravazare, erupții cutanate, hemoragie, decolorare) și vedere anormală (inclusiv vedere încețoșată, neclară, fotopsie, acuitată vizuală redusă și defecte de câmp vizual, inclusiv scotoame și pete negre).

Următoarele reacții adverse au fost considerate posibil asociate cu tratamentul cu Visudyne. Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tulburări ale sistemului imunitar**

Frecvente	Hipersensibilitate <sup>1</sup> .
Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică.

**Tulburări metabolice și de nutriție**

Frecvente	Hipercolesteremie.
-----------	--------------------

**Tulburări ale sistemului nervos**

Frecvente	Sincopă, cefalee, amețeli <sup>1</sup> .
Mai puțin frecvente	Hiperestezie.
Cu frecvență necunoscută	Reacții vaso-vagale <sup>1</sup> .

**Tulburări oculare**

Frecvente	Scăderea accentuată a acuității vizuale <sup>2</sup> , tulburări de vedere ca de exemplu acuitate vizuală scăzută, vedere încețoșată, estompată sau fopsie, defecte de câmp vizual cum sunt scotoame, halouri de culoare gri sau întunecate și pete negre.
Mai puțin frecvente	Dezlipire de retină, hemoragie retiniană, hemoragie vitroasă, edem retinian.
Rare	Ischemie retiniană (neirigarea vaselor retiniene sau coroidiene).
Cu frecvență necunoscută	Ruptură a epiteliului pigmentar retinian, edem macular.

**Tulburări cardiace**

Cu frecvență necunoscută	Infarct miocardic <sup>3</sup> .
--------------------------	----------------------------------

**Tulburări vasculare**

Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială.
---------------------	--------------------------

**Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

Frecvente	Dispnee <sup>1</sup> .
-----------	------------------------

**Tulburări gastro-intestinale**

Frecvente	Greață.
-----------	---------

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Frecvente	Reacție de fotosensibilitate <sup>4</sup> .
Mai puțin frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit <sup>1</sup> .

**Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

Frecvente	Durere la locul de administrare, edem la locul de administrare, inflamarea locului de administrare, extravazare la locul de administrare, astenie.
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate la locul de administrare, hemoragie la locul de administrare, decolorare la locul de administrare, pirexie, durere.
Rare	Stare de rău <sup>1</sup> .
Cu frecvență necunoscută	Vezicule la locul de administrare, necroză la locul de administrare.

**Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate**

Frecvente	Durere toracică asociată perfuzării <sup>5</sup> , reacție asociată perfuzării, în principal prezentată ca durere de spată <sup>5,6</sup> .
Cu frecvență necunoscută	Durere toracică asociată perfuzării <sup>6</sup> .

<sup>1</sup> S-au raportat reacții vaso-vagale și reacții de hipersensibilitate, asociate cu perfuzarea Visudyne. Simptomele generale pot include cefalee, o stare generală de rău, sincopă, hiperhidroză, amețeli, erupții cutanate, urticarie, prurit, dispnee, hiperemie facială și modificări ale tensiunii arteriale și ale frecvenței cardiace. Rar, aceste reacții pot fi severe și pot include convulsii.

- <sup>2</sup> În cadrul studiilor clinice oftalmologice de fază III, placebo-controlate, s-a raportat în primele șapte zile după tratament o scădere accentuată a acuității vizuale, echivalentă cu 4 linii sau mai mult, la 2,1% din pacienții tratați cu verteporfină și în cadrul studiilor clinice necontrolate la mai puțin de 1% din pacienți. Reacția a apărut mai ales la pacienții care prezentau doar leziuni NVC oculte (4,9%) sau clasice minime, la pacienții cu DMS și nu s-a raportat în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo. La unii pacienți s-a observat recuperarea parțială a acuității vizuale.
- <sup>3</sup> A fost raportat infarctul miocardic, în special la pacienții cu antecedente de boli cardiovasculare, uneori în decurs de 48 ore de la administrarea perfuziei.
- <sup>4</sup> Reacțiile de fotosensibilitate (la 2,2% din pacienți și <1% din grupul Visudyne) au apărut sub formă de arsuri solare ulterior expunerii la lumina solară, de obicei în primele 24 ore de la administrarea tratamentului cu Visudyne. Astfel de reacții trebuie evitate prin respectarea instrucțiunilor de protecție împotriva fotosensibilității prezentate la pct. 4.4.
- <sup>5</sup> Durerea de spate și cea toracică, asociate administrării perfuziei, pot radia către alte zone, inclusiv, dar fără a se limita la, pelvis, centura scapulară sau cutia toracică.,
- <sup>6</sup> Incidența mai mare a durerii de spate pe parcursul administrării perfuziei în grupul tratat cu Visudyne nu a fost asociată cu nicio dovadă de hemoliză sau reacție alergică și, de obicei, a dispărut până la sfârșitul perfuziei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Supradozajul medicamentos și/sau supraexpunerea ochiului tratat la lumina terapeutică pot avea drept consecință neirigarea neselectivă a vaselor retiniene normale, cu posibilitatea scăderii severe a acuității vizuale.

Supradozajul medicamentos poate duce la prelungirea perioadei în care pacientul rămâne fotosensibil. În astfel de situații, pacientul trebuie să continue să își protejeze pielea și ochii de lumina solară directă sau de lumina puternică de interior pentru o perioadă proporțională cu supradozajul produs.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice, Medicamente antineovascularizație, codul ATC: S01LA01

#### Mecanism de acțiune

Verteporfină, cunoscută și sub denumirea de derivat monoacid de benzoporfirină (BPD-MA), reprezintă un amestec 1:1 de regioizomeri cu activitate egală BPD-MA<sub>C</sub> și BPD-MA<sub>D</sub>. Este utilizat ca un medicament activat de lumină (fotosensibilizant).

Doza clinică recomandată de verteporfină nu este citotoxică. Din verteporfină se formează substanțe citotoxice doar după ce este activată de lumină, în prezența oxigenului. Când energia absorbită de porfirină este transferată oxigenului, rezultă oxigen atomic cu reactivitate crescută și durată de viață



scurtă. Oxigenul atomic deteriorează structurile biologice din zona de difuziune, determinând ocluzie vasculară locală, deteriorări celulare și, în anumite condiții, moarte celulară.

Selectivitatea TFD în cazul utilizării verteporfinei se bazează, pe lângă expunerea localizată la lumină, pe captarea selectivă și rapidă și pe retenția verteporfinei de către celulele cu proliferare rapidă, inclusiv de către cele ale endoteliului neovaselor coroidiene.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Degenerescentă maculară senilă cu leziuni subfoveale predominant clasice*

Visudyne a fost studiat în cadrul a două studii multicentrice, tip dublu-orb, placebo controlate, randomizate (BPD OCR 002 A și B sau Tratament al degenerescentei maculare senile prin Terapie fotodinamică [TDF]). Au fost incluși în total 609 pacienți (la 402 s-a administrat Visudyne, iar la 207 s-a administrat placebo).

Obiectivul studiului a fost demonstrarea eficacității și siguranței administrării pe termen lung a tratamentului fotodinamic cu verteporfina utilizată pentru limitarea scăderii acuității vizuale la pacienții cu neovascularizație coroidiană subfoveală datorată degenerescentei maculare senile.

Principala variabilă de eficacitate a fost rata de răspuns, definită ca proporția de pacienți care nu au putut să recunoască mai puțin de 15 litere (echivalent a 3 rânduri) în cadrul testului de acuitate vizuală (măsurată cu ajutorul diagraamelor ETDRS) în luna 12, comparativ cu valoarea inițială.

Pentru tratament au fost luate în considerare următoarele criterii de includere: pacienți cu vârsta de peste 50 ani, prezența NVC secundară DMS, prezența elementelor leziunii clasice de NVC (definită ca o zona de fluorescență bine delimitată pe angiografie), NVC localizată subfoveal (incluzând centrul geometric al zonei foveale avasculare), suprafața NVC clasice însumată cu cea ocultă  $\geq 50\%$  din suprafața totală a leziunii, cea mai mare dimensiune lineară a întregii leziuni  $\leq 9$  din suprafața discului din cadrul Studiului de Fotocoagulare Maculară (SFM) și o acuitate vizuală corectată optim, estimată ca posibilitatea de a recunoaște cu ochiul tratat între 34 și 74 litere (adică aproximativ 20/40 și 20/200). A fost permisă prezența leziunilor de NVC oculte (zone de fluorescență nedelimitate foarte bine pe angiogramă).

Rezultatele indică faptul că, după 12 luni, Visudyne a fost statistic superior față de placebo în ceea ce privește proporția de pacienți care au răspuns la tratament. Studiile au arătat o diferență de 15% între grupurile de tratament (61% pentru pacienții tratați cu Visudyne în comparație cu 46% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo,  $p < 0,001$ , analiză ITT). Această diferență de 15% între grupurile de tratament a fost confirmată după 24 luni (53% Visudyne comparativ cu 38% placebo,  $p < 0,001$ ).

Subgrupul pacienților care prezentau predominant leziuni clasice de NVC (N=243; Visudyne 159, placebo 84) a fost mai predispus la obținerea unor beneficii terapeutice mai importante. După 12 luni, acești pacienți au prezentat o diferență de 28% între grupurile de tratament (67% pentru pacienții tratați cu Visudyne comparativ cu 39% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo,  $p < 0,001$ ); beneficiul s-a menținut și la 24 luni (59% comparativ cu 31%,  $p < 0,001$ ).

#### Referitor la extensia TAP:

La pacienții urmăriți din cea de-a 24-a lună mai departe și cărora li s-a administrat tratament, cu medicație cunoscută, necontrolat, cu Visudyne în funcție de necesitate, datele obținute în extensia pe termen lung indică faptul că rezultatele privind ameliorarea vederii obținute în luna a 24-a pot fi menținute pentru o perioadă de până la 60 luni.

În studiul TAP pentru toate tipurile de leziuni, numărul mediu anual de tratamente a fost de 3,5 în primul

an după diagnosticare, de 2,4 în cel de-al doilea pentru faza randomizată placebo-controlată, de 1,3 în cel de-al 3-lea an, de 0,4 în cel de-al 4-lea an și de 0,1 în cel de-al 5-lea an pentru faza de extensie cu medicație cunoscută.

Nu s-a identificat nicio altă problemă legată de siguranță.

### Degenerescență maculară senilă cu leziuni oculte fără leziuni clasice

Beneficiul adus de medicament în cadrul populației de pacienți cu DMS care au NVC subfoveală ocultă cu semne clare de boală recentă sau în progresie nu a fost complet demonstrat.

S-au efectuat două studii randomizate, placebo controlate, dublu orb, multicentrice de 24 luni (BPD OCR 003 AMD sau Verteporfină în cadrul Terapiei fotodinamice DMS [VIP-AMD] și BPD OCR 013 sau Visudyne în Neovascularizație coroidală ocultă [VIO]) care au inclus pacienți cu DMS caracterizată prin NVC subfoveală ocultă fără leziuni clasice.

Studiul VIO a inclus pacienți cu NVC subfoveală ocultă, dar nu clasică, și care aveau un scor al acuității vizuale de 73-34 litere (20/40-20/200), iar pacienții cu suprafețe ale leziunilor discului >4 SFM trebuiau să aibă o acuitate vizuală inițială <65 litere (<20/50). În acest studiu au fost înrolați 364 pacienți (244 cărora li s-a administrat verteporfină, 120 cărora li s-a administrat placebo). Parametrul de eficacitate principal a fost același ca și în TAP (a se vedea mai sus), cu un criteriu suplimentar final de evaluare definit în luna 24. De asemenea, a fost definit un alt parametru de eficacitate: proporția pacienților care nu au putut să recunoască mai puțin de 30 litere (echivalentul a 6 linii) în ceea ce privește acuitatea vizuală în lunile 12 și 24 față de valoarea inițială. Studiul nu a prezentat rezultate semnificative din punct de vedere statistic în privința parametrului principal de eficacitate în luna 12 (rata de răspuns de 15 litere a fost de 62,7% comparativ cu 55,0%,  $p=0,150$ ; rata de răspuns de 30 litere a fost de 84,0% comparativ cu 83,3%,  $p=0,868$ ) sau în luna 24 (rata de răspuns de 15 litere a fost de 53,3% comparativ cu 47,5%,  $p=0,300$ ; rata de răspuns de 30 litere a fost de 77,5% comparativ cu 75,0%,  $p=0,602$ ). Un procent mai mare din pacienții cărora li s-a administrat Visudyne, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo, au prezentat evenimente adverse (88,1% comparativ cu 81,7%), evenimente adverse asociate (23,0% comparativ cu 7,5%), evenimente care au dus la întreruperea tratamentului (11,9% comparativ cu 3,3%) și evenimente care au dus la deces ( $n=10$  [4,1%] comparativ cu  $n=1$  [0,8%]). Niciun deces nu a fost considerat asociat tratamentului.

VIP-AMD a inclus pacienți cu NVC subfoveală ocultă, dar nu clasică, ce aveau un scor al acuității vizuale >50 litere (20/100). De asemenea, acest studiu a inclus și pacienți cu NVC clasică și care aveau un scor al acuității vizuale >70 litere (20/40). În acest studiu s-au înrolat 339 de pacienți (225 cărora li s-a administrat verteporfină, 114 cărora li s-a administrat placebo). Parametrul de eficacitate a fost același ca în cazul TAP și VIO (vezi mai sus). În luna a 12-a studiul nu a evidențiat rezultate semnificative din punct de vedere statistic referitor la parametrul principal de eficacitate (rata de răspuns 49,3% comparativ cu 45,6%,  $p=0,517$ ). În luna 24 s-a observat o diferență semnificativă statistic de 12,9% în favoarea Visudyne comparativ cu placebo (46,2% comparativ cu 33,3%,  $p=0,023$ ). La un grup de pacienți care prezentau doar leziuni oculte, dar nu și clasice ( $n=258$ ), s-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic de 13,7% în favoarea Visudyne comparativ cu placebo (45,2% comparativ cu 31,5%,  $p=0,032$ ). Un procent mai mare din pacienții cărora li s-a administrat Visudyne, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo, au prezentat evenimente adverse (89,3% comparativ cu 82,5%), evenimente adverse asociate (42,7% comparativ cu 18,4%) și evenimente care au dus la întreruperea tratamentului (6,2% comparativ cu 0,9%). Un procent mai mic din pacienții cărora li s-a administrat Visudyne au avut evenimente care au dus la deces ( $n=4$  [1,8%] comparativ cu  $n=3$  [2,6%]); niciun deces nu a fost considerat asociat tratamentului.

### Miopia patologică

S-a efectuat un studiu multicentric, dublu orb, placebo controlat, randomizat (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) la pacienții cu neovascularizație coroidiană subfoveală determinată de miopia patologică. În acest studiu a fost înrolat un număr total de 120 pacienți (81 Visudyne, 39 placebo). Dozele și readministrările au fost aceleași ca în cazul studiilor DMS.

În luna 12 a existat un beneficiu în favoarea Visudyne în ceea ce privește obiectivul principal de eficacitate (procentul de pacienți care nu au putut să recunoască mai puțin de 3 linii în cadrul testului de determinare a acuității vizuale) - 86% pentru Visudyne comparativ cu 67% pentru placebo,  $p=0,011$ . Procentul de pacienți care nu au putut să recunoască mai puțin de 1,5 linii a fost de 72% pentru Visudyne și 44% pentru placebo ( $p=0,003$ ).

În luna 24, 79% din pacienții tratați cu Visudyne comparativ cu 72% din pacienții cărora li s-a administra placebo nu au putut să recunoască mai puțin de 3 linii în cadrul testului de determinare a acuității vizuale ( $p=0,38$ ). Procentul de pacienți care nu au putut să recunoască mai puțin de 1,5 linii a fost de 64% pentru Visudyne și 49% pentru placebo ( $p=0,106$ ).

Acest lucru indică faptul că beneficiul clinic se poate diminua în timp.

Referitor la extensia VIP-PM:

La pacienții urmăriți din cea de-a 24-a lună mai departe și cărora li s-a administrat tratament, cu medicație cunoscută, necontrolat, cu Visudyne în funcție de necesitate, datele obținute în extensia pe termen lung indică faptul că rezultatele privind ameliorarea vederii din luna a 24-a pot fi menținute pentru o perioadă de până la 60 luni.

În studiul VIP-PM privind miopia patologică, numărul mediu anual de tratamente a fost de 3,5 în primul an după diagnosticare, de 1,8 în cel de-al doilea an pentru faza randomizată placebo-controlată, de 0,4 în cel de-al 3-lea an, de 0,2 în cel de-al 4-lea an și de 0,1 în cel de-al 5-lea an pentru faza de extensie cu medicație cunoscută.

Nu a fost identificată nicio altă problemă legată de siguranță.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cei doi regioizomeri ai verteporfinei prezintă proprietăți farmacocinetice similare de distribuție și eliminare și astfel ambii izomeri sunt considerați verteporfină din punct de vedere farmacocinetic.

### Distribuție

$C_{max}$ , după administrarea unei perfuzii de 10 minute cu 6 și 12 mg/m<sup>2</sup> la populația țintă, este de aproximativ 1,5 și respectiv 3,5 μg/ml. Volumul de distribuție de aproximativ 0,60 l/kg la starea de echilibru și clearance-ul cu valoare de aproximativ 101 ml/h și kg a fost raportat după o perfuzie cu durata de 10 minute în intervalul de dozare de 3-14 mg/m<sup>2</sup>. S-a observat o variație interindividuală maximă dublă a concentrației plasmatice la momentul obținerii  $C_{max}$  (imediat după terminarea administrării perfuziei) și în momentul administrării luminii, pentru fiecare doză de Visudyne administrată.

În tot sângele uman, 90% din cantitatea de verteporfină este asociată plasmei și 10% este asociată celulelor sangvine, din care doar o mică parte este asociată membranei. În plasma umană, 90% din verteporfină este asociată fracțiunilor lipoproteice plasmatice și aproximativ 6% este asociată albuminei.

### Metabolizare

Gruparea ester a verteporfinei este hidrolizată de către esterazele plasmatice și hepatice, determinând

formarea derivatului diacid benzoporfirină (BPD-DA). BPD-DA este, de asemenea, un fotosensibilizator, dar expunerea sa sistemică este redusă (5-10% din expunerea verteporfinei, sugerând că cea mai mare parte din substanța activă se elimină nemodificată). Studiile *in vitro* nu au evidențiat nicio implicare semnificativă a metabolizării oxidative prin intermediul enzimelor citocromului P450.

#### Eliminare

Valorile medii ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a verteporfinei variază între aproximativ 5 și 6 ore.

Excreția asociată de verteporfina și BPD-DA în urină a fost mai mică decât 1%, ceea ce indică excreție la nivel biliar.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Gradul expunerii și concentrația plasmatică maximă sunt proporționale cu doza în intervalul 6 și 20 mg/m<sup>2</sup>.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici (65 ani sau peste)

Deși concentrații plasmatică medii ale C<sub>max</sub> și ASC la pacienți vârstnici cărora li s-a administrat verteporfina sunt mai mari decât cele ale voluntarilor sau pacienților tineri, aceste diferențe nu sunt considerate clinic semnificative.

##### Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (definită ca având două valori anormale la testele funcției hepatice la înrolare), ASC și C<sub>max</sub> nu au fost semnificativ diferite față de grupul de control. Cu toate acestea, timpul de înjumătățire a crescut semnificativ, cu aproximativ 20%.

##### Insuficiență renală

Nu sunt raportate studii privind farmacocinetica verteporfinei la pacienții cu insuficiență renală. Excreția renală a verteporfinei și metabolitului acesteia este minimală (<1% din doza de verteporfina) și astfel sunt improbabile modificările semnificative din punct de vedere clinic ale expunerii la verteporfina la pacienții cu insuficiență renală.

##### Etnie/rasă

S-a raportat că farmacocinetica verteporfinei este similară la bărbați aparținând rasei albe și japonezi sănătoși după administrarea unei doze de 6 mg/m<sup>2</sup> prin intermediul unei perfuzii cu durata de 10 minute.

##### Sex

La doza recomandată, parametrii farmacocinetici nu sunt afectați semnificativ de sex.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea dozei unice și a dozelor repetate

Toxicitatea acută și dependentă de lumină a verteporfinei a fost caracterizată de deteriorarea localizată profundă a țesuturilor, dependentă de doză, ca o consecință a efectului farmacologic al TFD la administrarea verteporfinei. Toxicitatea observată după administrarea dozelor multiple de verteporfina, fără lumină, a fost asociată, în principal, cu efectele asupra sistemului hematopoietic. Gradul și severitatea acestor efecte au fost constante în toate studiile și au fost dependente de doza de medicament și de durata administrării acesteia.

## Toxicitate oftalmică

Valorile toxicității oculare la iepuri și maimuțe sănătoase, mai ales la nivelul retinei/coroidei, au fost corelate cu doza de medicament, doza de lumină și timpul de aplicare a tratamentului cu lumină. Un studiu privind toxicitatea retiniană la câini sănătoși, cu verteporfină administrată intravenos și lumină ambientală aplicată la nivelul ochiului, nu a indicat toxicitate oculară aferentă tratamentului.

## Toxicitatea asupra funcției de reproducere

La femelele gestante de șobolan, dozele de verteporfină administrate intravenos de 10 mg/kg și zi (aproximativ de 40 de ori expunerea la om la o doză de 6 mg/m<sup>2</sup> pe baza ASC<sub>inf</sub> la femelele de șobolan) au fost asociate cu o incidență crescută a anoftalmiei/microftalmiei, iar dozele de 25 mg/kg și zi (aproximativ de 125 de ori expunerea la om la o doză de 6 mg/m<sup>2</sup> pe baza ASC<sub>inf</sub> la femelele de șobolan) au fost asociate cu o incidență crescută a apariției a deformărilor costale și anoftalmie/microftalmie. Nu au existat efecte teratogene observate la iepure, la doze de până la 10 mg/kg și zi (aproximativ de 20 de ori expunerea la om la o doză de 6 mg/m<sup>2</sup> pe baza suprafeței corpului).

Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la masculi sau femelele de șobolan după administrarea intravenoasă a dozelor de verteporfină de până la 10 mg/kg și zi (aproximativ de 60, respectiv 40 de ori expunerea la om la o doză de 6 mg/m<sup>2</sup> pe baza ASC<sub>inf</sub> la masculi și femele de șobolan).

## Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului carcinogen al verteporfinei.

## Mutagenitate

Verteporfina nu a fost genotoxică în absența sau prezența luminii în cadrul bateriei obișnuite de teste genotoxice. Cu toate acestea, tratamentul fotodinamic (TFD) induce formarea de specii reactive de oxigen și s-a raportat că a determinat leziuni la nivelul ADN-ului, inclusiv ruperea lanțurilor ADN, situsuri labile la alcali, degradarea ADN și legături încrucișate ADN-proteine care pot determina aberații cromozomiale, schimburi între cromatide surori (SCE) și mutații. Nu se cunoaște cum se manifestă acest risc la om, având în vedere posibilitatea apariției leziunilor la nivel ADN la administrarea substanțelor TFD.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Fosfatidilglicerol din ou  
Dimiristoil fosfatidilcolină  
Ascorbil palmitat  
Butilhidroxitoluen (E321)

### **6.2 Incompatibilități**

Visudyne precipită în soluție de clorură de sodiu. A nu se utiliza soluții de clorură de sodiu sau alte soluții parenterale.

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu

excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Perioada de valabilitate în flacon sigilat

4 ani

#### Perioada de valabilitate după reconstituire și diluare

Stabilitatea chimică și fizică pentru medicamentul preparat a fost demonstrată pentru o perioadă de 4 ore la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului preparat înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore la o temperatură sub 25°C, ferit de lumină.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

15 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă în flacon de sticlă (tip I) de unică folosință, sigilat cu dop bromobutlic și capac flip-off din aluminiu.

Ambalaj conținând 1 flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

A se reconstitui Visudyne în 7,0 ml apă pentru preparate injectabile pentru a obține 7,5 ml soluție cu o concentrație de 2,0 mg/ml. Soluția reconstituită de Visudyne este o soluție opacă de culoare verde închis. Se recomandă ca anterior administrării soluția reconstituită de Visudyne să fie verificată vizual pentru a detecta eventuale particule sau anumite decolorări. Pentru o doză de 6 mg/m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.2) se diluează cantitatea necesară de soluție Visudyne cu soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) până la obținerea unui volum final de 30 ml. A nu se utiliza soluție de clorură de sodiu (vezi pct. 6.2). Se recomandă utilizarea unei linii standard de perfuzie cu un filtru cu membrane hidrofiele (cum ar fi cele din polietersulfona) cu pori de dimensiuni de cel puțin 1,2 μm.

Flaconul și orice cantitate neutilizată de soluție reconstituită trebuie aruncate după o singură utilizare.

Dacă se varsă soluție, aceasta trebuie strânsă și ștersă cu o cârpă umedă. Se va evita contactul cu pielea și ochii. Se recomandă utilizarea mănușilor din cauciuc și protejarea ochilor. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/140/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 iulie 2000  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 5 mai 2010

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 23-24  
17489 Greifswald  
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Visudyne 15 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă  
verteporfină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține verteporfină 15 mg. După reconstituire, 1 ml conține 2 mg de verteporfină. 7,5 ml de soluție reconstituită conține 15 mg de verteporfină.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză monohidrat, dimiristoil fosfatidilcolină, fosfatidilglicerol din ou, ascorbil palmitat, butilhidroxitoluen (E321).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

1 flacon cu pulbere.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se dizolva în soluție de clorură de sodiu.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Cale intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Termen de valabilitate după reconstituire și diluare: vezi prospectul.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

După utilizarea unică, flaconul și partea rămasă neutilizată din soluția reconstituită trebuie aruncate în conformitate cu cerințele locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/00/140/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Visudyne 15 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă  
verteporfină  
Intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Fiecare flacon conține verteporfină 15 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Visudyne 15 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă verteporfină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Visudyne și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Visudyne
3. Cum vi se administrează Visudyne
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Visudyne
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Visudyne și pentru ce se utilizează

##### Ce este Visudyne

Visudyne conține substanța activă verteporfină, care este activată de lumina provenită de la un laser în cadrul unui tratament denumit terapie fotodinamică. Când vi se administrează o perfuzie cu Visudyne, aceasta se distribuie în organismul dumneavoastră prin vasele sanguine, inclusiv cele din spatele ochiului. Când lumina laserului vă pătrunde în ochi, se activează Visudyne.

##### Pentru ce se utilizează Visudyne

Visudyne este utilizat pentru a trata forma umedă a degenerescentei maculare senile și a miopiei patologice.

Aceste boli duc la pierderea vederii. Pierderea vederii este cauzată de noi vase sanguine (neovascularizație coroidiană) care deteriorează retina (membrana sensibilă la lumină, situată în spatele ochiului). Există două tipuri de neovascularizație coroidiană: clasică și ocultă.

Visudyne este utilizat pentru tratamentul neovascularizației coroidiene predominant clasică la adulții cu degenerescentă maculară senilă și, de asemenea, pentru tratamentul tuturor tipurilor de neovascularizație coroidiană la adulții cu miopie patologică.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Visudyne

##### Nu trebuie să vi se administreze Visudyne

- dacă sunteți **alergic** la verteporfină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă aveți **porfirie** (o afecțiune rară care poate crește sensibilitatea la lumină).
- dacă aveți orice **probleme hepatice** severe.

Dacă oricare dintre acestea vi se aplică, **spuneți medicului dumneavoastră. Nu trebuie să vi se administreze Visudyne.**

### Atenționări și precauții

**Înainte să vi se administreze Visudyne, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale**

- **Dacă aveți probleme sau simptome în timpul tratamentului sau după acesta, care sunt asociate perfuzării**, cum sunt dureri toracice, transpirații, amețeli, erupții trecătoare pe piele, dificultate la respirație, înroșirea trecătoare a feței, ritm neregulat de bătaie al inimii sau convulsii, vă rugăm informați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta deoarece poate fi necesar ca perfuzarea să fie oprită și starea dumneavoastră să trebuiască tratată urgent. Problemele asociate perfuzării pot include și pierderea bruscă a cunoștinței.
- **Dacă aveți orice probleme hepatice sau suferiți de blocaj al căilor biliare**, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu Visudyne.
- **În cazul în care, în timpul perfuziei, Visudyne este injectat în afara venei**, și în special dacă zona afectată este expusă la lumină, acest lucru poate determina durere, umflare, apariția de bășici și modificarea culorii pielii în zona scurgerii. În cazul în care se produce acest fenomen, perfuzia trebuie întreruptă iar pielea trebuie tratată cu comprese reci și protejată bine de lumină până când culoarea acesteia revine la normal. S-ar putea să fie nevoie să utilizați un analgezic.
- **Veți deveni sensibil la lumina puternică timp de 48 ore de la efectuarea perfuziei.** În acest interval, evitați expunerea la lumina directă a soarelui, la lumina puternică de interior cum ar fi cea din saloanele de bronzat, lumina puternică de halogen, lumina puternică din sălile de operație sau din cabinetele stomatologice sau lumina emisă de dispozitive medicale cum ar fi puls-oximetrele (utilizate pentru a măsura concentrația de oxigen din sânge). Dacă trebuie să ieșiți din casă în timpul zilei în primele 48 ore de la administrarea tratamentului, trebuie să vă protejați pielea și ochii purtând haine protectoare și ochelari de soare cu lentile întunecate. Filtrele antisolare nu oferă protecție. Lumina normală de interior nu este nocivă.
- **Nu stați la întuneric** deoarece expunerea la lumina normală de interior va ajuta organismul dumneavoastră să elimine Visudyne mai repede.
- **Dacă aveți probleme oculare după tratament**, cum ar fi pierderea vederii, discutați cu medicul dumneavoastră.

### Visudyne împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea vă pot crește sensibilitatea la lumină:

- tetracicline sau sulfonamide (utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene),
- fenotiazine (utilizate pentru tratarea tulburărilor psihice sau greață și vărsături),
- sulfonilureice (utilizate pentru tratarea diabetului),
- medicamente utilizate pentru scăderea concentrației de zahăr din sânge,
- diuretice tiazidice (utilizate pentru reducerea hipertensiunii arteriale),
- griseofulvină (utilizată pentru tratarea infecțiilor micotice),
- blocanți ai canalelor de calciu (utilizați pentru tratamentul tensiunii arteriale, anginei și ritmului anormal al inimii),
- antioxidanți cum sunt beta-caroten sau medicamente care pot elimina sau dezactiva radicalii liberi (cum este dimetilsulfoxid (DMSO), format, manitol și alcoolul etilic),
- vasodilatatoare (utilizate pentru dilatarea vaselor de sânge, ceea ce rezultă din relaxarea musculaturii netede),

- sau dacă faceți tratament cu radiații.

### **Sarcina și alăptarea**

- Experiența cu Visudyne la femeile gravide este foarte limitată. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Trebuie să vi se administreze Visudyne doar dacă medicul dumneavoastră consideră că este absolut indispensabil.
- Verteporfin trece în laptele uman în cantități mici. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Acesta va decide dacă trebuie să vi se administreze Visudyne. Dacă vi se administrează Visudyne, trebuie să nu alăptați timp de 48 de ore de la administrare.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

După tratamentul cu Visudyne puteți avea probleme de vedere, precum vedere anormală sau redusă, care poate fi tranzitorie. Dacă vi se întâmplă aceasta, nu conduceți sau utilizați nici un tip de unelte sau utilaje până când vederea dumneavoastră se îmbunătățește.

### **Visudyne conține cantități mici de hidroxitoluen butilat (E321).**

Acest component este iritant pentru ochi, piele și mucoase. **În cazul în care veniți în contact direct cu Visudyne, trebuie să îl spălați foarte bine cu apă.**

## **3. Cum vi se administrează Visudyne**

Tratamentul cu Visudyne constă în două etape

- Mai întâi, medicul dumneavoastră sau farmacistul va pregăti soluția perfuzabilă de Visudyne. Aceasta va fi administrată de către medicul dumneavoastră sau asistentă în venă, cu ajutorul unei perfuzii (perfuzie intravenoasă).
- A doua etapă este activarea Visudyne în ochi, la 15 minute de la începerea perfuzării. Medicul dumneavoastră vă va pune pe ochi o lentilă de contact specială și vă va trata ochiul utilizând un laser special. Vor fi necesare 83 secunde pentru a elibera doza de raze laser necesară pentru activarea Visudyne. În tot acest timp va trebui să urmați indicațiile medicului dumneavoastră și să țineți ochii nemișcați.

Dacă este necesar, tratamentul cu Visudyne poate fi repetat la fiecare 3 luni, de până la 4 ori pe an.

### **Utilizarea la copii**

Visudyne este un tratament destinat exclusiv adulților și nu este indicat pentru administrare la copii.

### **Dacă vi se administrează mai mult din Visudyne decât trebuie**

Supradozajul cu Visudyne poate prelungi perioada de timp pe parcursul căreia sunteți sensibil la lumină și poate să fie necesar să urmați instrucțiunile de protecție menționate la pct. 2 timp de mai mult de 48 ore. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod corespunzător.

Supradozajul cu Visudyne și lumină în ochiul tratat poate conduce la scăderea accentuată a vederii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Unele reacții adverse pot fi grave:**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- **Tulburări oculare:** scăderea severă a acuității vizuale (pierderea a 4 linii sau mai mult în 7 zile de tratament), tulburări de vedere ca de exemplu vedere estompată, încețoșată, neclară sau flash-uri de lumină, acuitate vizuală scăzută și o modificare a câmpului vizual la nivelul ochiului tratat, precum halouri de culoare gri sau întunecate, scotoame sau pete negre.
- **Tulburări generale:** Hipersensibilitate (reacții alergice), sincopă (leșin), durere de cap, stare de amețeală, senzație de lipsă de aer.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- **Tulburări oculare:** sângerare la nivelul retinei sau al umorii vitroase (substanța transparentă, de consistența unui gel, care umple globul ocular în spatele cristalinului), umflare sau reținere de lichide la nivelul retinei și dezlipirea retinei în ochiul tratat.
- **Reacții adverse la locul de perfuzare:** similar altor tipuri de injecții, unii pacienți au prezentat sângerare la locul de perfuzare, modificarea culorii pielii și hipersensibilitate. În cazul în care prezentați aceste simptome, acea zonă a pielii va avea o sensibilitate crescută la lumină până când pigmentarea verde va dispărea.
- **Tulburări generale:** erupție trecătoare pe piele, urticarie, mâncărime.

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- **Tulburări oculare:** lipsa circulației sanguine la nivelul retinei sau coroidelor (stratul vascularizat al ochiului) la ochiul tratat.
- **Tulburări generale:** stare generală de rău.

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- **Tulburări oculare:** dezlipirea stratului colorat al retinei, umflarea sau reținerea de lichid la nivelul maculei.
- **Tulburări generale:** s-au raportat reacții vaso-vagale (leșin), sudorație, înroșirea feței sau modificări ale tensiunii arteriale. Rar, reacțiile vasovagale și de hipersensibilitate pot fi severe și pot include convulsii.
- S-a raportat **infarct miocardic (atac de cord)**, mai ales la pacienții cu antecedente de boli de inimă, uneori la 48 de ore de la tratamentul cu Visudyne. În cazul în care suspectați că aveți un atac de cord, solicitați imediat asistență medicală.
- **Moarte localizată a celulelor pielii (necroză).**

Dacă prezentați oricare dintre acestea, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

**Alte reacții adverse:**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- **Reacții adverse la locul de perfuzare:** similar altor tipuri de injecții, unii pacienți au prezentat dureri, umflare, inflamație sau lăcrimare la locul administrării.
- **Tulburări generale:** stare de rău (greață), reacții similare arsurilor solare, oboseală, reacții asociate perfuzării, care se manifestă în principal ca durere în piept sau dureri de spate și valori crescute ale

colesterolului.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- **Tulburări generale:** durere, tensiune arterială crescută, sensibilitate crescută și febră.

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- **Reacții adverse la locul de perfuzare:** similar altor tipuri de injecții, unii pacienți au prezentat apariția de vezicule.
- **Tulburări generale:** modificări ale frecvenței cardiace. Reacție adversă legată de perfuzare, care poate radia spre alte zone, inclusiv și nu numai pelvis, umeri sau cutie toracică.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Visudyne**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea chimică și fizică pentru medicamentul preparat a fost demonstrată pentru o perioadă de 4 ore la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului preparat înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore la o temperatură sub 25°C, ferit de lumină.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Visudyne**

- Substanța activă este verteporfină. Fiecare flacon conține verteporfină 15 mg. După reconstituire, 1 ml conține 2 mg de verteporfină. 7,5 ml de soluție reconstituită conține 15 mg de verteporfină.
- Celelalte componente sunt dimiristoil fosfatidilcolină, fosfatidilglicerol din ou, ascorbil palmitat, butilhidroxitoluen (E321) și lactoză monohidrat.

### **Cum arată Visudyne și conținutul ambalajului**

Visudyne este o pulbere de culoare verde închis până la negru, disponibilă într-un flacon de sticlă incoloră. Pulberea este reconstituită în apă înainte de utilizare, pentru a forma o soluție de culoare verde închis, opacă.

Visudyne este disponibil în cutii care conțin 1 flacon cu pulbere.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Germania

**Fabricantul**

Delpharm Huningue S.A.S.

26 rue de la Chapelle

68330 Huningue

Franța

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24

17489 Greifswald

Germania

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru

Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

A se reconstitui Visudyne în 7,0 ml apă pentru preparate injectabile pentru a obține 7,5 ml soluție cu o concentrație de 2,0 mg/ml. Soluția reconstituită de Visudyne este o soluție opacă de culoare verde închis. Se recomandă ca anterior administrării soluția reconstituită de Visudyne să fie verificată vizual pentru a detecta eventuale particule sau anumite decolorări. Pentru o doză de 6 mg/m<sup>2</sup> (doza recomandată pentru tratament) se diluează cantitatea necesară de soluție Visudyne cu soluție perfuzabilă de dextroză 50 mg/ml (5%) până la obținerea unui volum final de 30 ml. A nu se utiliza soluție de clorură de sodiu. Se recomandă utilizarea unei linii standard de perfuzie cu un filtru cu membrane hidrofile (cum ar fi cele din polietersulfona) cu pori de dimensiuni de cel puțin 1,2 μm.

Pentru condițiile de păstrare, vezi pct. 5 din acest prospect.

Flaconul și orice cantitate neutilizată de soluție reconstituită trebuie aruncate după o singură utilizare.

Dacă se varsă soluție, aceasta trebuie strânsă și ștersă cu o cârpă umedă. Se va evita contactul cu pielea și ochii. Se recomandă utilizarea mănușilor din cauciuc și protejarea ochilor. Orice produs medicamentos neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.