Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/visudyne-15-mg-1-flakon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/S01LA01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VISUDYNE infüzyon solüsyonu için toz 15 mg

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Herbir flakon 15 mg verteporfin içerir.

Rekonstitüsyondan sonra 1 ml çözelti, 2 mg verteporfin içerir. 7.5 ml rekonstitüe çözelti 15 mg verteporfin içerir.

Yardımcı maddeler:

Bütillenmiş hidroksitoluen 0.015 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon solüsyonu için toz

Koyu yeşil-siyah renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

VISUDYNE;

- Yaşla ilişkili makula dejenerasyonuna bağlı predominan klasik subfoveal koroidal neovaskülarizasyon,
- Yaşla ilişkili makula dejenerasyonuna bağlı okült (gizli) subfoveal koroidal neovaskülarizasyon,
- Patolojik miyopiye bağlı subfoveal koroidal neovaskülarizasyon tedavilerinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulama şekli:

VISUDYNE, yalnızca yaşa bağlı makula dejenerasyonu, patolojik miyopi ya da olası oküler histoplazmozis hastalarının tedavisinde tecrübeli göz hekimleri tarafından uygulanmalıdır.

Genel hedef popülasyon:

VISUDYNE tedavisi iki basamakta uygulanır:

Birinci basamak 30 ml infüzyon solüsyonunda seyreltilen VISUDYNE'ın 6 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozda 10 dakikalık intravenöz infüzyonudur.

İkinci basamak VISUDYNE infüzyonuna başlandıktan 15 dakika sonra ışık ile aktivasyonudur.

Hastalar her 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Koroidal neovaskülarizasyon (KNV) sızıntılarının tekrarlaması durumunda VISUDYNE tedavisi yılda 4 defa yapılabilir.

İkinci gözün VISUDYNE ile tedavi edilmesi

İki gözün aynı anda tedavisini destekleyen klinik data bulunmamaktadır. Bununla birlikte, diğer gözün tedavisinin gerekli olduğu düşünülüyorsa, infüzyonun başlangıcından sonra 20 dakika geçmeden diğer göze de lazer tatbik edilmelidir. Her iki gözünde de ilk defa uygun lezyonlar olan, daha once VISUDYNE tedavisi görmemiş hastalarda, ilk seferde sadece bir gözü (daha ilerlemiş lezyonu olan) tedavi etmek ihtiyatlı olacaktır. İlk tedaviden bir hafta sonra, önemli sayılabilecek bir yan etki olmaması halinde, ikinci göz de aynı şekilde tedavi edilebilir. Tedaviden yaklaşık 3 ay sonra her iki göz birden değerlendirilir, lezyonlarda sızıntı tespit edilmesi halinde yeni bir VISUDYNE tedavisine başlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: VISUDYNE, böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Ancak, farmakolojik özellikleri dozda ayarlama yapılması gerektiğine işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler)

Karaciğer yetmezliği: Orta şiddette karaciğer yetmezliği ya da safra kanalı tıkanıklığı olan hastalarda VISUDYNE tedavisi dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu hastalarda deneyim bulunmamaktadır. Verteporfin esas olarak safra (karaciğer) yoluyla atıldığından verteporfine maruziyetin artması mümkündür. Hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda verteporfine maruziyette anlamlı bir artış olmaz (bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler) ve dozda ayarlama yapmak gerekmez.

VISUDYNE ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Pediyatrik popülasyon: VISUDYNE'ın pediatrik popülasyonda kullanımı araştırılmamıştır. VISUDYNE bu popülasyonda endike değildir.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) pozoloji, genç erişkinlerdeki pozoloji ile aynıdır.

Uygulama yöntemi

Bu tıbbi ürün sadece intravenöz infüzyonla uygulanır.

Işıkla aktivasyon için, non-termal kırmızı ışık (689 nm ± 3 nm dalga boyunda) sağlayan bir diyot lazer fiber optik cihaz yerleştirilmiş bir biyomikroskop vasıtasıyla ve uygun bir kontakt lens kullanılır. Daha sonra 83 saniye süren ışık uygulamasına başlanır (Işık yoğunluğu 600 mW/cm^2, ışık dozu 50 J/cm^2).

Koroidal neovasküler lezyonun en geniş yerinin çapı fluoresan anjiografi ve fundus fotografi kullanılarak tayin edilir. Büyütme gücü 2.4-2.6X aralığında olan fundus kameraları tavsiye edilir. Tedavi spotu tüm neovasküler yapıyı, kan ve/veya fluoresan blokajı olan bölgeyi içine almalıdır. Belirlenen lezyon sınırlarının tedavisini garanti altına almak için uygulama sahası, görülen lezyonun her iki tarafında 500'er mikrometre olacak şekilde genişletilmelidir. Tedavi noktasının nazal ucu, optik diskin temporal ucundan en az 200 mikrometre uzakta olmalıdır. Klinik çalışmalarda ilk tedavi için kullanılan maksimum spot boyutu 6600 mikrometredir. Maksimum tedavi spot boyutundan daha geniş lezyonların tedavisi için, aktif lezyonun mümkün olan en geniş alanına ışık uygulanır.

Optimal tedavi etkisini sağlamak için bu önerilere uyulması gerekmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Porfiri hastalarında,
- Verteporfine ya da bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde ve
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedaviden sonra fotosensitivite

VISUDYNE uygulanan hastalar, infüzyondan sonraki ilk 48 saat içinde ışığa duyarlı hale geleceklerdir. Bu süre boyunca hastalar ciltlerini, gözlerini ve vücutlarının diğer kısımlarını direkt güneş ışığı veya parlak halojen ışığı, cerrahi müdahale odası ya da diş doktoru muayenehanesindeki yüksek güçte ışıklar gibi parlak oda ışığı ile korumasız temastan kaçınmalıdırlar. Eğer hastalar tedaviden sonraki ilk 48 saat içinde gün ışığına çıkmak zorunda kalırlarsa, ciltlerini ve gözlerini koruyucu kıyafetler ve koyu renk camlı güneş gözlükleri ile korumalıdırlar. UV güneş kremleri fotosensitivite (ışığa duyarlılık) reaksiyonlarından korunmada etkin değildir.

Normal oda ışığı emniyetlidir. Hastalar karanlıkta kalmamalı ve normal oda ışığında kalarak ilacın vücuttan *"photobleaching"* adı verilen süreç ile hızla uzaklaştırılması sağlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım

VISUDYNE tedavisi orta şiddette karaciğer yetmezliği veya safra yolu tıkanması olan hastalarda, bu hastalarda edinilmiş hiç bir tecrübe bulunmadığından, dikkatle uygulanmalıdır.

Görme keskinliğinde azalma

Tedaviden sonraki bir hafta içinde ciddi görme azalması olan hastalar (4 sıra veya daha fazlaya eşdeğer), görmeleri en azından tedaviden önceki düzeyine tamamen ulaşıncaya kadar tekrar tedavi edilmemelidirler ve potansiyel risk ve fayda, tedaviyi uygulayan hekim tarafından dikkatle değerlendirilmelidir.

Ekstravazasyon

VISUDYNE'in ekstravazasyonu (çevre dokulara sızması) şiddetli ağrıya, enflamasyona, şişkinlik ve enjeksiyon bölgesinde renk değişikliğine neden olabilir. Ağrının giderilmesi için analjezik tedavisi gerekebilir.

Ekstravazasyonu önlemek için VISUDYNE infüzyonundan önce bir damar yolu açılmalı ve hasta gözlenmelidir. İnfüzyon için, tercihen antekübital ven kullanılmalıdır, el sırtında bulunan küçük venlere uygulama yapılmamalıdır. VISUDYNE çevre dokulara sızdığı takdirde infüzyon derhal kesilmelidir. Şişkinlik ve renk değişikliği kaybolunca kadar etkilenen bölge parlak ışıktan korunmalıdır ve enjeksiyon bölgesine soğuk kompres yapılmalıdır.

İnfüzyon sırasında tıbbi gözetim

Nadir durumlarda ciddi olabilen göğüs ağrısı, vazo-vagal reaksiyonlar (uygulamaya bağlı) ve hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Hem vazo-vagal hem de hipersensitivite reaksiyonları, senkop, terleme, sersemlik, deride kızarıklık, dispne, ateş basması, kan basıncı ve kalp atışında değişiklikler gibi genel semptomlar ile bir arada ortaya çıkar. Hastalar, VISUDYNE infüzyonu süresince sıkı tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar.

Anestezi uygulanmış hastalarda kullanım

VISUDYNE'ın anestezi altındaki hastalarda kullanımına dair klinik veriler mevcut değildir. Anestezi veya sedasyon altındaki domuzlara, hastalarda önerilen dozun çok üzerinde verilen VISUDYNE bolus dozları, muhtemelen kompleman aktivasyonunun bir sonucu olarak, ölüm dahil ciddi hemodinamik etkilere neden olmuştur. Difenhidramin verilmesinin, bahsedilen etkileri azaltması veya ortadan kardırması, bu etkilerde histaminin rol oynadığını düşündürür. Bu etki anestezi altında olmayan domuzda ve insan dahil diğer canlılarda gözlenmemiştir. Tedavi gören hastalarda, beklenen maksimum plazma konsantrasyonunun 5 katından daha fazlası, insan kanında *in vitro* olarak düşük seviyede bir kompleman aktivasyonuna neden olmuştur. Klinik çalışmalarda kompleman aktivasyonuna bağlı durumlar bildirilmemiştir fakat, pazarlama sonrası advers etki takibinde anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar, VISUDYNE infüzyonu süresince sıkı tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar ve genel anestezi altında VISUDYNE tedavisi dikkatle yapılmalıdır.

İkinci gözün tedavisi

Kontrollü çalışmalarda hasta başına sadece bir gözün tedavisine izin verilmiştir. Bununla birlikte, diğer gözün tedavisinin gerekli olduğu düşünülüyorsa, ilk göze lazer uygulandıktan hemen sonra, infüzyonun başlangıcından itibaren 20 dakika geçmeden diğer göze de lazer tatbik edilmelidir.

Geçimsiz lazerlerin kullanımı

VISUDYNE'ın ışık ile aktivasyonu için gerekli özellikleri sağlamayan, uygun olmayan lazer kullanımı, VISUDYNE'ın ışıkla kısmi aktivasyonuna veya aşırı aktivasyonuna yol açabilir ya da çevredeki sağlıklı dokuların tahrip olmasına neden olabilir.

Diğer

VISUDYNE bütillenmiş hidroksitoluen (E321) içerdiğinden lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) ya da gözlerde ve mükoz membranlarda irritasyona sebebiyet verebilir. Direkt temas durumunda çok iyi bir şekilde yıkanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsanda spesifik bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

Dikkate alınması gereken olası etkileşimler

Işığa duyarlılaştırıcı diğer ajanlar

Işığa duyarlılığa sebep olan diğer bazı ajanların (örn.: tetrasiklinler, sülfonamidler, fenotiyazinler, sülfonilüre, hipoglisemik ajanlar, tiazid diüretikleri ve griseofulvin) birarada kullanımı fotosensitivite reaksiyonu potansiyelini artırabilir.

Vasküler endotelde verteporfin alımını arttıran ilaçlar

Kalsiyum kanal antagonistleri gibi ajanların, polimiksin B'nin ve radyasyon tedavisinin vasküler endoteli etkilediği bilinmektedir ve eşzamanlı kullanıldıklarında verteporfinin dokuya alımını arttırabilirler.

Serbest radikal süpürücüler

Klinik kanıt olmamakla birlikte, antioksidanlar (örn., beta-karoten) ya da serbest radikal süpürücüleri (örn., dimetilsülfoksit [DMSO], format, mannitol veya alkol), verteporfin tarafından üretilen aktif oksijen türlerini bastırabilir, bu da verteporfin aktivitesinde azalmaya neden olabilir.

Kan damarı oklüzyonunu antagonize eden ilaçlar

Kan damarı oklüzyonu, verteporfin aktivitesinin ana mekanizması olduğundan, vazodilatörler, pıhtılaşma ve trombosit agregasyonunu azaltan ajanların (örn., tromboksan A_2 inhibitörleri), verteporfin aktivitesini antagonize etmesi teorik olarak mümkündür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar VISUDYNE'ın üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VISUDYNE'ı reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ilacın gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdırlar. VISUDYNE kullanımı sürecinde, uygun yöntemlerle gebelikten korunulmalıdır.

Gebelik Dönemi:

Gebe kadınlarda VISUDYNE ile yeterli deneyim bulunmamaktadır. Hayvanlarla yürütülen çalışmalar bir türde (sıçan) teratojenik etki göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Açıkça gerekli olduğu (sadece faydasının fötusun karşı karşıya olduğu potansiyel riski göze alınır kıldığı) durumlar dışında VISUDYNE gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi:

Verteporfin ve onun diasit metaboliti düşük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle emziren annelere verilmemeli ya da uygulamayı takip eden 48 saat boyunca emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Verteporfinle ilgili insanda fertilite verisi bulunmamaktadır. Sıçanlarda erkek ya da dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VISUDYNE tedavisini takiben hastalarda araba ve makina kullanmayı etkileyen anormal görme, görme azalması gibi geçici görme rahatsızlıkları veya görme alanı defektleri gelişebilir. Bu semptomların görüldüğü hastalar, semptomlar devam ettiği sürece araba ve makina kullanmamalıdırlar, dikkat gerektiren tehlikeli işlerle uğraşmamalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların çoğunun hafif ila orta şiddette ve geçici nitelikte olduğu görülmüştür. Patolojik miyopi hastalarında bildirilen istenmeyen etkiler, Yaşla ilişkili makula dejenerasyonlu (YİBMD) hastalarda bildirilenlerle benzerlik taşımaktadır.

VISUDYNE'e karşı en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, ödem, inflamasyon, ekstravazasyon, deride döküntü, hemoraji, renk kaybını içerir) ve görme bozukluğudur (bulanık, belirsiz görme, fotopsi, görme keskinliğinde azalma ve skotom ve siyah noktalar da dahil görme alanı kusurlarını kapsar).

MedDRA sistemi organ sınıfları doğrultusunda uyarlanmıştır.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki kategorilere gore listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥.1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık.[1]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperkolesterolemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipoestezi

Bilinmiyor: Vazovagal reaksiyonlar[1], baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme keskinliğinde şiddetli azalma[2]; görme keskinliğinde azalma şeklinde görme bozukluğu, bulanıklık, belirsiz görüş ya da fotopsi gibi görme bozuklukları; skotom, gri ve siyah halkalar ve siyah lekeler gibi görme alanı kusurları.

Yaygın olmayan: Retina dekolmanı (regmatojen olmayan), retina/retina altı kanaması, vitröz kanama.

Seyrek: Retinal ya da koroidal damar perfüzyon bozukluğu.

Bilinmiyor: Retinal pigment epitel yırtığı, retinal ödem, maküler ödem.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Miyokardial enfarktüs[3], düzensiz nabız, göğüs ağrısı, baş dönmesi, dispne, senkop

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon.

Bilinmiyor: Kan basıncı dalgalanması, al basması, presenkop

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı.

Bilinmiyor: Pelvis ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Fotosensitivite reaksiyonları[4]

Bilinmiyor: Prurit, döküntü, hiperhidroz, ürtiker

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde inflamasyon, enjeksiyon yerinde ekstravazasyon, asteni.

Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde aşırı duyarlılık, enjeksiyon yerinde kanama, enjeksiyon yerinde renk solukluğu, yüksek ateş, ağrı.

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde blister, halsizlik, toraks ağrısı

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar

Yaygın: Esas olarak sırt ağrısı şeklinde kendini gösteren infüzyona bağlı reaksiyon.[5, 6]

Bilinmiyor: İnfüzyona bağlı göğüs ağrısı.[6]

[1] Nadir durumlarda şiddetli olabilen vazovagal reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Genel belirtiler arasında; baş ağrısı, halsizlik, senkop, aşırı terleme, baş dönmesi, deride döküntü, ürtiker, prurit, dispne, ateş basması ile kan basıncında ve kalp hızında değişiklik yer alabilmektedir.

[2] Plasebo kontrollü oküler Faz III klinik çalışmalarda verteporfin verilen hastaların %2.1'inde, kontrolsüz klinik çalışmalarda ise hastaların %1'den daha az bir bölümünde tedavinin uygulanmasını takip eden yedi gün içerisinde görme keskinliğinde 4 ya da daha fazla sıraya eşdeğer şiddetli azalma bildirilmiştir. Reaksiyon esas olarak yalnız okült (%4.9) ya da minimal klasik KNV lezyonları olan YİMD'li hastalarda oluşmuş ve plasebo verilen hastalarda bildirilmemiştir. Hastaların bazılarında görmenin kısmen geri kazanıldığı gözlenmiştir.

[3] Bazen infüzyondan sonra 48 saat içinde, özellikle kardiyovasküler öyküsü olan hastalarda Miyokardial enfarktüs rapor edilmiştir.

[4] VISUDYNE verildikten sonra genellikle 24 saat içerisinde, güneş ışığına maruz kalınmasının ardından güneş yanığı şeklinde fotosensitivite reaksiyonları (hastaların %2.2'sinde ve VISUDYNE şemalarının %1'inden azında) oluşmuştur. Bölüm 4.4'te verilen fotosensitiviteye karşı korunma talimatlarına uyularak bu reaksiyonlardan kaçınılmalıdır.

[5] VISUDYNE grubunda infüzyon sırasında gözlenen daha yüksek sırt ağrısı insidansı herhangi bir alerjik reaksiyon ya da hemoliz kanıtıyla ilişkilendirilmemiş ve genellikle infüzyon sona erene kadar kaybolmuştur.

[6] Bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla pelvis, omuz kemeri ve göğüs kafesi gibi diğer bölgelere de yayılabilen, infüzyona bağlı göğüs ve sırt ağrısı.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İlacın ve/veya ışığın aşırı dozu normal retina damarlarının nonselektif nonperfüzyonu ile sonuçlanabilir. Bu durum ciddi görme azalmasına neden olabilir.

İlacın doz aşımı ışığa duyarlı hastanın tedavisinin uzatılması sonucu ortaya çıkabilir. Böyle vak'alarda hasta tedavi süresince cildini ve gözlerini direkt güneş ışığı ve parlak oda ışığından daha uzun süre korumalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojide kullanılan antineovasküler ajanlar

ATC kodu: S01LA01

Verteporfin, benzoporfirin türevi monoasit (BPD-MA) olarak tanımlanmış olup; BPD-MA_C ve BPD-MA_D aktif regioizomerlerinin eşit olarak 1:1 oranında karışımından oluşur. Işık ile aktive olan bir ilaç olarak (fotosensitiser) kullanılmaktadır. Regioizomerlerin benzer fotodinamik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir.

Verteporfinin klinik olarak önerilen dozu sitotoksik değildir. Yalnızca oksijen varlığında ışık ile aktive edildiği zaman sitotoksik ajanlar meydana gelir. Enerji porfirin tarafından absorbe edildiği zaman oksijene transfer edilir, yüksek reaktiviteye sahip kısa ömürlü singlet oksijen meydana gelir. Singlet oksijen difüzyon aralığında, lokal vasküler oklüzyona, hücre hasarına yol açarak biyolojik yapılara zarar verir ve belli koşullarda hücre ölümüne yol açar.

Verteporfinin koroidal neovaskülatür endotelini içine alan hızlı proliferasyon yapıcı hücreler tarafından selektif ve hızlı alımı ve retansiyonunda, lokal ışığa maruziyete ilaveten, fotodinamik tedavi (PDT)'nin verteporfin kullanılarak sağlanan selektivitesi de temel teşkil eder.

Baskın klasik subfoveal KNV ile ortaya çıkan yaşa bağlı makula dejenerasyonu:

VISUDYNE BPD OCR 002 A ve B (Fotodinamik Tedavi [TAB] ile Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisi A ve B) adlı iki randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli çalışmada araştırılmıştır. Çalışmalara toplam 609 hasta alınmıştır (402 VISUDYNE, 207 plasebo). Burada hedef, YİMD'ye bağlı subfoveal koroidal neovaskülarizasyonu (KNV) olan hastalarda görme keskinliği azalmasının durdurulmasında verteporfin ile fotodinamik tedavinin (PDT) uzun vadeli etkililik ve güvenliliğinin gösterilmesidir.

İlacın primer etkililiğinin saptanmasında, 3 sıradan daha az (15 harften az) görme keskinliği kaybı yaşayan hastaların oranı dikkate alınmıştır. Görme keskinliği, tedavi başlangıcında ve 12 ay sonunda ETDRS tablosu ile ölçülmüştür.

Çalışmaya 50 yaşın üzerinde, YİMD'ye bağlı klasik komponentli ve subfoveal KNV'si olan, klasik ve okült lezyon alanları total lezyon alanının en az %50'sini oluşturan, tüm lezyon alanının en geniş çapı (GLD) 9 MPS'dan (Macular Photocoaculation Study-Disk alanı) küçük, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 34 ila 73 harf arasında olan hastalar alınmıştır.

Çalışmalarda, 12. ay sonunda tedavi grupları arasında VISUDYNE lehine % 15'lik bir fark saptanmıştır (VISUDYNE grubu % 61; plasebo grubu % 46; $p < 0.001$, ITT analizi). Bu fark, 24 ay sonunda da aynı kalmıştır (VISUDYNE grubu % 53; plasebo grubu % 38 $p < 0.001$).

Açık etiketli, kontrolsüz (TAP A+B uzatma çalışması) çalışmaya dahil olan, 24 aydan sonra VISUDYNE tedavisi almaya devam eden hastalar takip edilmiş ve uzatma çalışmasında güvenlilik konusunda farklı bir sonuç elde edilmemiştir.

Tüm lezyon tiplerinde yapılan TAP çalışmasında, yıllık ortalama tedavi sayısı tanıdan sonraki ilk yıl 3.5, randomize plasebo-kontrollü faz için ikinci yılda 2.4, üçüncü yıl 1.3, dördüncü yıl 0.4 ve açık-etiketli uzatma fazı için beşinci yılda 0.1'dir.

Klasik komponenti olmayan okült subfoveal KNV ile ortaya çıkan yaşa bağlı makula dejenerasyonu:

Klasik komponenti olmayan okült subfoveal KNV ile karakterize YİMD'si olan hastalarda, BPD OCR 003 YİMD (Fotodinamik Terapide Verteporfin-YİMD [VIP-AMD] ve BPD OCR

013 (Okült Koroidal Neovaskülarizasyonda VISUDYNE [VIO]) adlı randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli, 24 aylık iki çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalardan birine (BPD OCR 003 YİMD) görme keskinliği skoru ≥ 50 harf (20/100) olan ve klasik komponenti bulunmayan okült subfoveal KNV'si olan hastalar ya da görme keskinliği skoru ≥ 70 harf (20/40) olan ve klasik komponenti bulunan KNV'si olan 339 hasta (225 Verteporfin, 114 plasebo) dahil edilmiştir. 24. ayda plasebo ile karşılaştırıldığında görme keskinliğindeki azalmanın durdurulması açısından VISUDYNE lehine %12.9'luk istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (%46.2'ye karşılık %33.3; p= 0.023).

BPD OCR 013 çalışmasına, görme keskinliği skoru 73-74 harf (20/40 – 20/200) olan ve klasik komponenti olmayan okült subfoveal KNV'si bulunan hastalar dahil edilmiştir; lezyonları >4 MPS disk alanı olan hastaların başlangıç görme keskinliği <65 harftir (<20/50). Bu çalışmaya 364 hasta (244 verteporfin, 120 plasebo) kaydedilmiştir. Birincil etkililik parametresi 12. ayda 15'ten daha az harfe eşdeğer görme keskinliği kaybetmiş hastaların oranıdır. Çalışma 12. ayda %62.7'ye karşılık %55.0, p= 0.158 ya da 24. ayda %53.3'e karşılık %47.5, p = 0.300 birincil etkinlik parametresi ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermemiştir.

Patolojik miyopi:

Patolojik miyopiye bağlı subfoveal koroidal neovaskülarizasyonu olan hastalarda randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli bir çalışma olan BPD OCR 003 PM (Fotodinamik Terapide Verteporfin-Patolojik Miyopi [VIP-PM]) yürütülmüştür. Çalışmaya toplam 120 hasta (81 VISUDYNE, 39 plasebo) alınmıştır. Pozoloji ve tekrar tedavi kriterleri YİMD çalışmalarındakinin aynısıdır.

Primer etkililik kriteri (3 sıradan az görme keskinliği kaybı yaşayan hastaların oranı) dikkate alındığında, VISUDYNE tedavisi gören hastalar ile plasebo grubu arasında % 20'lik bir fark saptanmıştır (VISUDYNE grubu % 86, plasebo grubu % 67, p = 0.011). VISUDYNE ile tedavi edilmiş 26 hasta (%32) ve plasebo ile tedavi edilmiş 6 hasta (%15) 1 satırdan daha fazla görme keskinliği kazanmıştır.

24 ayda 3 sıradan az görme keskinliği kaybı olan VISUDYNE hastalarının oranı % 79'dur ve plasebo hastalarının oranı ise % 7 farklı olup % 72'dir (p=0.381). Açık etiketli, kontrolsüz (VIP-PM uzatma çalışması) çalışmaya dahil olan, 24 aydan sonra VISUDYNE tedavisi almaya devam eden hastalar takip edilmiş ve uzatma çalışmasında güvenlilik konusunda farklı bir sonuç elde edilmemiştir.

Patolojik miyopi için yapılan VIP-PM çalışmasında, yıllık ortalama tedavi sayısı tanıdan sonraki ilk yıl 3.5, randomize plasebo-kontrollü faz için ikinci yılda 1.8, üçüncü yıl 0.4, dördüncü yıl 0.2 ve açık-etiketli uzatma fazı için beşinci yılda 0.1'dir.

Olası oküler histoplazmozis:

Oküler histoplazmozis sendromuna bağlı KNV'si olan hastalarda bir açık etiketli çalışma olan BPD OCR 004 (Oküler Histoplazmoziste Visudyne [VOH]) yürütülmüştür. Çalışmada toplam 26 hasta VISUDYNE ile tedavi edilmiştir. Pozoloji ve tedavi tekrarları YİMD çalışmaları ile aynıdır. VISUDYNE tedavisinden sonra 24 aylık takibi takiben hastaların %46'sında başlangıca göre görme keskinliği skorlarında 7 ya da daha fazla harf iyileşme ve hastaların %36'sında 15 ya da daha fazla harf iyileşme görülmüştür.

24. aydan itibaren takip edilen ve kontrolsüz, açık etiketli bir uzatma çalışmasında (VOH uzatma çalışması) gerektikçe VISUDYNE tedavisi alan hastalardan elde edilen veriler, 24.

ayda elde edilen görme sonuçlarının 48. aya kadar sürdürülebileceğine işaret etmektedir. Uzatma çalışmasında ilave güvenlilik endişeleri belirlenmemiştir.

VOH çalışmasında olası oküler histoplazmoziste, yıl başına ortalama tedavi sayısı tanıdan sonraki ilk yılda 2.9, ikinci yılda 1.2, üçüncü yılda 0.2, dördüncü yılda 0.1 olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Verteporfinin iki regioizomeri, benzer dağılım ve eliminasyon özellikleri göstermektedir ve dolayısıyla farmakokinetik bakış açısından her iki izomer bütün halinde verteporfin olarak kabul edilmektedir.

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Hedef popülasyonda 6 ve 12 mg/m^2 vücut yüzeyi alanı dozunun 10 dakika süreli infüzyonundan sonra C_{max} sırasıyla 1.5 ve 3.5 mikrogram/mL olmuştur. 3-14 mg/m^2 doz aralığında 10 dakika süreli infüzyonun ardından kararlı durumda dağılım hacmi yaklaşık 0.60 L/kg ve klirens yaklaşık 101 ml/h/kg olarak bildirilmiştir. Herbir VISUDYNE dozu uygulaması için, C_{max} plazma konsantrasyonlarında (infüzyonun bitişinden hemen sonra) ve ışık uygulama zamanında bireyler arası maksimum 2 katı bir değişkenlik bulunmuştur.

İnsan plazmasında verteporfinin %90'ı plazma lipoprotein fraksiyonlarına, % 6'sı ise albümine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Verteporfinin ester grubu plazma esterazları ve hepatik esterazlar ile hidrolize olarak benzoporfirin türevi diasit (BPD-DA) oluşumuna yol açar. BPD-DA ışığa duyarlılaştırıcı bir madde olmakla birlikte sistemik maruziyeti düşüktür (verteporfine maruziyet % 5-10 olup, ilacın büyük kısmının değişmeden atıldığını gösterir). *İn vitro* çalışmalar sitokrom P450 enzimleri tarafından gerçekleştirilen oksidatif metabolizmanın kayda değer bir bağlantı göstermediğini ortaya koymuştur.

Eliminasyon:

İntravenöz infüzyonu takiben, verteporfin bi-eksponansiyel eliminasyon kinetiği gösterir.

Verteporfin için plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5-6 saattir.

Verteporfin ve BPD-DA'nın insan idrarında birlikte atılmasının % 1'den az olması, safra ile atıldığını düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Maruziyet süresi ve maksimum plazma konsantrasyonu 6 ve 20 mg/m^2 arasındaki doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Verteporfinin C_{max} değerleri yaşlılarda genç sağlıklı gönüllülerde gözlenenden biraz daha yüksektir (6 mg/m^2 önerilen doz için % 26) ve daha fazla maruziyete neden olabilir. Hedef

popülasyonda risk/fayda değerlendirmesi olumlu bulunduğundan, yaşa bağlı bu farklılığın klinik olarak anlamı bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği: Hafif şiddette karaciğer disfonksiyonu olan kişilerde (başlangıçta karaciğer fonksiyon testinin iki kez anormal olarak tespit edilmesi olarak tanımlanmıştır) ortalama eğri altı değerleri (EAA) ve C_{max}, kontrol grubundan önemli bir farklılık göstermezken, yarılanma ömrü yaklaşık % 20 oranında uzamıştır.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda verteporfinin farmakokinetiğine dair herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Verteporfinin ve metabolitinin böbrek yoluyla atılımı minimal düzeydedir (verteporfin dozunun <%1'i) ve dolayısıyla böbrek yetmezliği olan hastalarda verteporfin maruziyetinde klinik olarak anlamlı değişiklikler olası değildir.

Etnik gruplar / ırklar: Verteporfinin farmakokinetiğinin sağlıklı Beyaz ve Japon gönüllülerde, 10 dakika süreli infüzyon şeklinde uygulanan 6 mg/m^2 dozundan sonra benzer olduğu bildirilmiştir.

Cinsiyet etkileri: Belirtilen dozda, farmakokinetik parametreler cinsiyetten önemli ölçüde etkilenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlanan dozlarda toksisite

Verteporfinin akut ve ışığa bağlı toksisitesi, verteporfin ile fotodinamik tedavinin (PDT) farmakolojik etkisinin sonucu olarak ortaya çıkan doza bağlı lokal derin doku hasarı ile karakterizedir. Verteporfinin çoklu dozlarından sonra ışıksız koşulda gözlenen toksisite başlıca hematopoietik sistem üzerindeki etkiler ile ilişkili olmuştur. Bu etkilerin boyutu ve şiddeti tüm çalışmalarda tutarlı olmuş, ilaç dozu ve doz uygulama süresine bağlı olduğu görülmüştür.

Üreme toksisitesi

Gebe sıçanlarda 10 mg/kg/gün (dişi sıçanlarda EAA_{inf} temel alınarak 6 mg/m^2 ile insan maruziyetinin yaklaşık 40 katı) intravenöz verteporfin dozları, artmış anoftalmi/ mikroftalmi insidansı ile ve 25 mg/kg/gün (dişi sıçanlarda EAA_{inf} temel alınarak 6 mg/m^2 maruziyette insan maruziyetinin yaklaşık 125 katı) dozları, artmış dalgalı kaburga ve anoftalmi/ mikroftalmi insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Tavşanlarda 10 mg/kg/güne (beden yüzey alanı bazında 6 mg/m^2 maruziyette insan maruziyetinin yaklaşık 20 katı) kadarki dozlarda gözlenmiş bir teratojenik etki olmamıştır.

10 mg/kg/güne (erkek ve dişi sıçanlarda EAA_{inf} temel alınarak 6 mg/m^2 maruziyette insan maruziyetinin sırasıyla yaklaşık 60 ve 40 katı) kadarki intravenöz verteporfin dozlarının ardından erkek ya da dişi fertilitesinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Karsinojenisite

Verteporfinin karsinojenik potansiyelini değerlendirme amaçlı herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Mutajenisite

Verteporfin, standart test grubunda ışık varlığında ya da yokluğunda genotoksik etki göstermemiştir. Diğer yandan, sınıf olarak fotodinamik tedavinin (PDT), DNA dizisi kırılması, alkali-labil bölgeler, DNA bozunması ve DNA proteini çapraz bağları gibi, kromozom aberasyonlarına, kardeş kromatid değişimine (SCE) ve mutasyonlara neden

olabilecek DNA hasarına neden olduğu bildirilmiştir. PDT ajanları ile DNA hasarı potansiyelinin insanda riski açısından taşıdığı anlam bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

Dimiristol fosfatidilkolin

Yumurta fosfatidilgliserolü

Askorbil palmitat

Bütillenmiş hidroksitoluen (E321)

6.2. Geçimsizlikler

VISUDYNE serum fizyolojik solüsyonlarında presipite olur. Normal serum fizyolojik solüsyonları ve diğer parenteral solüsyonlar kullanılmamalıdır. VISUDYNE diğer ilaçlar ile aynı solüsyonda karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon : 48 ay

Rekonstitüe ve dilüe edildikten sonra : Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin 25°C'de 4 saat olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik bakış açısından, ürün hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Flakon ışıktan korunmalıdır. Bunun için karton kutusunda saklanmalıdır.

Rekonstitüsyon ve dilüsyondan sonra kullanılıncaya kadar ışıktan korunmalıdır ve maksimum 4 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bütil tıpa ile mühürlenmiş cam flakon (Tip I) ve aluminyum kapak

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

VISUDYNE 2.0 mg/ml dozda 7.5 ml solüsyon elde etmek için 7.0 ml enjeksiyonluk suda rekonstitüe edilir. Rekonstitüe VISUDYNE çözeltisinin uygulanmadan önce partiküllü maddeler ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmesi önerilir. 6 mg/m^2 yüzey alanı doz için VISUDYNE solüsyonun gerekli miktarı % 5 dekstroz içinde dilüe edilerek 30 ml'lik son hacme getirilir. Sodyum klorür solüsyonu kullanılmaz. (bkz. Bölüm 6.2. Geçimsizlikler).

Flakon ve rekonstitüe çözeltinin kullanılmayan kısmı tek kullanımdan sonra atılmalıdır.

Por büyüklüğü 1.2 µm'den daha küçük olmayan hidrofilik membranlı (polietersülfon gibi) standart bir infüzyon filtresi kullanılması tavsiye edilir.

Eğer materyal dökülmüş ise, ıslak bir bez ile temizlenir. Göz ve cilt ile temas etmemelidir. Kauçuk eldiven kullanımı ve göz koruması tavsiye edilir. Tüm materyaller uygun şekilde kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

111/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2002

Ruhsat yenileme tarihi: 19.03.2007

10. KÜB YENİLEME TARİHİ