

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Visudyne 15 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 15 mg di verteporfina.

Dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 2 mg di verteporfina.
7,5 ml di soluzione ricostituita contengono 15 mg di verteporfina.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da verde scuro a nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Visudyne è indicato per il trattamento di pazienti affetti da degenerazione maculare senile con:

- neovascolarizzazione coroideale subfoveale prevalentemente classica
- neovascolarizzazione coroideale subfoveale occulta con evidenza di recente o progressiva patologia (vedere paragrafo 5.1),

o

per pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale subfoveale (CNV) secondaria a miopia patologica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Visudyne deve essere usato solo da oculisti esperti nella gestione di pazienti affetti da degenerazione maculare senile o da miopia patologica.

Adulti e anziani:

La terapia con Visudyne è un processo che si svolge in due fasi:

La prima fase consiste in un'infusione endovenosa di Visudyne della durata di 10 minuti alla dose di 6 mg/m² di superficie corporea, diluito in 30 ml di soluzione per infusione (vedere paragrafo 6.6).

La seconda fase prevede l'attivazione di Visudyne 15 minuti dopo l'inizio dell'infusione. Attraverso la luce rossa non termica (con lunghezza d'onda di 689 nm ± 3 nm) generata da un laser a diodi attraverso un dispositivo a fibre ottiche montato su una lampada a fessura e una lente a contatto appropriata da applicare sulla superficie oculare. Si raccomanda un'intensità della luce pari a 600 mW/cm², per un periodo di 83 secondi per l'erogazione di una quantità di luce pari a 50 J/cm².

La dimensione lineare massima della lesione neovascolare coroideale viene stimata effettuando un'angiografia con fluoresceina e una fotografia del fondo oculare. Si raccomanda un ingrandimento del fondus camera entro un range di 2,4-2,6X. La neovascolarizzazione, il sangue e/o l'area di blocco della fluorescenza dovrebbero essere coperte dallo "spot". Per assicurare il trattamento di lesioni con i

bordi scarsamente delineati, dovrebbe essere considerato un margine di 500 µm intorno alla lesione visibile. Il margine nasale dello “spot” deve essere situato ad almeno 200 µm dal margine temporale del disco ottico. Le dimensioni massime dello “spot” utilizzato per il primo trattamento negli studi clinici erano di 6400 µm. Per il trattamento delle lesioni di dimensioni superiori a quelle della massima copertura dello “spot”, si raccomanda di illuminare l’area piu’ estesa possibile della lesione attiva.

E’ importante seguire le suddette raccomandazioni per ottenere un risultato ottimale dal trattamento.

I pazienti devono essere riesaminati ogni 3 mesi. Nell’eventualità di una CNV ricorrente, la terapia può essere ripetuta fino a 4 volte l’anno.

Uso pediatrico:

L’uso nell’età pediatrica non è stato sperimentato.

4.3 Controindicazioni

Visudyne è controindicato in pazienti affetti da porfiria o con ipersensibilità nota nei confronti della verteporfina o di uno o più eccipienti contenuti nel medicinale e in pazienti con grave insufficienza epatica.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego

La cute dei pazienti cui viene somministrato Visudyne diventa fotosensibile durante le 48 ore successive al trattamento. Durante questo periodo, i pazienti devono evitare l’esposizione della cute non protetta, degli occhi o di altri organi dalla luce solare diretta o dalla luce artificiale intensa come quella delle lampade abbronzanti, delle lampade alogene, o delle lampade ad alta potenza delle sale operatorie o degli studi dentistici. L’esposizione prolungata alla luce emessa da dispositivi medici ad esempio gli ossimetri deve essere evitata per 48 ore dopo il trattamento con Visudyne. Se i pazienti devono uscire alla luce del giorno nelle prime 48 ore successive al trattamento, devono proteggere la loro cute e i loro occhi indossando abiti protettivi e occhiali scuri. I filtri solari UV non sono efficaci nel proteggere dalle reazioni di fotosensibilità.

La normale illuminazione da interni non crea alcun rischio. I pazienti non dovrebbero rimanere al buio, ma devono essere incoraggiati ad esporre la loro pelle alla luce da interni, poiché’ la stessa favorisce la rapida eliminazione del farmaco attraverso la pelle grazie ad un processo chiamato “fotoscolorimento”.

Il prodotto non dovrebbe essere somministrato in pazienti con disfunzione epatica moderata o ostruzione biliare, visto che non esistono sufficienti esperienze cliniche sull’uso del prodotto in questi pazienti.

I pazienti che accusano questa riduzione dell’acuità visiva (intorno alle 4 linee o più) entro una settimana dal trattamento non dovrebbero più essere ritrattati, almeno finchè la loro l’acuità visiva non torni al livello basale ed il medico abbia attentamente considerato i potenziali rischi e benefici derivanti da un ulteriore trattamento.

Un eventuale stravasato di Visudyne, specialmente se l’area interessata è esposta alla luce, può provocare forte dolore, infiammazione, gonfiore, formazione di vesciche e una modificazione della pigmentazione cutanea a livello del sito d’iniezione. Il dolore può richiedere un trattamento analgesico. Se si dovesse verificare uno stravasato durante l’infusione è opportuno interrompere immediatamente il trattamento; proteggere completamente l’area interessata dalla luce diretta fintanto che la modificazione della pigmentazione cutanea ed il gonfiore scompaiono ed applicare un impacco freddo a livello del sito d’iniezione. Per evitare possibili stravasati, si deve istituire una linea EV assicurandosi che sia pervia prima di iniziare l’infusione con Visudyne e tale linea va tenuta sotto controllo. Per l’infusione si deve scegliere la vena più grande del braccio, preferibilmente la vena anticubitale, evitando invece le vene piccole del dorso della mano.

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, reazioni vaso-vagali che in rare occasioni possono essere gravi e dolore al petto. Le reazioni vaso-vagali e di ipersensibilità sono associate con sintomi generali, come sincope, sudorazione, vertigini, rash cutaneo, dispnea, rossore, variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. I pazienti dovrebbero essere tenuti sotto controllo medico durante l'infusione.

Non ci sono dati clinici sull'uso di Visudyne in pazienti anestetizzati. Nei maiali anestetizzati o sedati, cui era stata somministrata una quantità di verteporfina per iniezione endovenosa veloce (bolo) ad una concentrazione significativamente superiore a quella raccomandata nei pazienti, si sono osservate gravi reazioni avverse emodinamiche compresa la morte, probabilmente causate dall'attivazione del complemento. Un pre-trattamento con difenidramina ha provocato una diminuzione di questi effetti suggerendo che l'istamina potrebbe avere un ruolo in questo processo. Questi effetti non sono stati osservati in maiali non sedati o in altre specie incluso l'uomo. La verteporfina ad una concentrazione plasmatica 5 volte superiore a quella massima prevista nei pazienti trattati, ha causato un abbassamento del livello di attivazione del complemento nel sangue umano in vitro. In studi clinici è stata riportata un'attivazione del complemento clinicamente non rilevante ma il rischio di reazioni anafilattiche dovute all'attivazione del complemento non può essere escluso. Durante l'infusione di Visudyne i pazienti dovrebbero essere monitorati ed è opportuno prendere delle precauzioni se il trattamento con il Visudyne richiedesse un'anestesia generale.

Non sono disponibili studi clinici a supporto del trattamento contemporaneo dei 2 occhi. Nel caso in cui si ritenesse assolutamente necessario il trattamento del secondo occhio, il trattamento laser non dovrebbe essere effettuato oltre i 20 minuti dall'inizio dell'infusione.

Non vi sono esperienze cliniche in pazienti affetti da malattia cardiaca instabile (classe III o IV) in pazienti affetti da ipertensione arteriosa incontrollata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi specifici sulle interazioni di farmaci nell'uomo.

L'uso concomitante di altri agenti fotosensibilizzanti (ad es. tetracicline, sulfonammidi, fenotiazine, sulfonilurea, agenti ipoglicemizzanti, diuretici tiazidici e griseofulvina) potrebbe aumentare la reazione di fotosensibilizzazione.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati provenienti dall'uso della verteporfina in donne in gravidanza. L'uso della verteporfina ha mostrato effetti teratogenici in una specie (ratti)(vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Visudyne non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità (solo se il beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto).

Allattamento

S'ignora se la verteporfina venga escreta nel latte materno, se ne sconsiglia perciò l'uso durante l'allattamento, oppure l'allattamento deve essere interrotto per le 48 ore successive alla somministrazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

In seguito al trattamento con Visudyne, i pazienti potrebbero manifestare dei disturbi visivi come una visione anormale, una riduzione dell'acuità visiva, o dei difetti al campo visivo che potrebbero interferire con la loro abilità a guidare veicoli o ad usare macchine. I pazienti non devono guidare veicoli né usare macchine per tutto il tempo per cui il sintomo persiste.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, i seguenti eventi avversi sono stati considerati potenzialmente correlati alla terapia con Visudyne.

Effetti sull'occhio:

Effetti comuni (1-10%): visione anormale quali offuscamento, annebbiamento, visione sfuocata o lampi di luce, riduzione dell'acuità visiva, difetti nel campo visivo quali aloni grigi o scuri, scotoma, macchie nere.

In studi clinici di fase III controllati con placebo è stata riportata una grave diminuzione della visione, pari a 4 linee o più, entro 7 giorni dal trattamento, nel 2,1% dei pazienti trattati con verteporfina e in meno dell'1% in studi clinici non controllati. L'evento si è verificato principalmente in pazienti con CNV occulte (4,9%) o minimamente classiche in pazienti con AMD, mentre non è stato osservato nei pazienti trattati con placebo. Un recupero parziale della vista è stato osservato in alcuni pazienti.

Effetti non comuni (0,1-1%): distacco della retina (non-rhegmatogeno), emorragie sottoretiniche/retiniche, emorragia vitreale.

Effetti nel sito d'iniezione:

Effetti comuni (1-10%): dolore, edema, infiammazione, stravaso.

Effetti non comuni (0,1-1%): emorragia, modificazione pigmentazione cutanea e ipersensibilità.

Effetti sistemici:

Effetti comuni (1-10%): dolore alla schiena che si presenta durante l'infusione, nausea, reazione di fotosensibilità, astenia e ipercolesterolemia.

Le reazioni di fotosensibilizzazione (nel 2,2% dei pazienti reclutati durante le sperimentazioni ed in meno dell'1% di quelli trattati con Visudyne) si sono manifestate in forma di scottature solari dopo esposizione al sole entro le 24 ore dal trattamento. Tali reazioni possono essere evitate seguendo le istruzioni per la protezione dalla fotosensibilizzazione riportate nel paragrafo 4.4.

L'alta incidenza del dolore alla schiena durante l'infusione osservata nel gruppo del Visudyne non è stata associata ad emolisi o a reazione allergica e di solito questo dolore scompare alla fine dell'infusione.

Effetti non comuni (0,1-1%): dolore, ipertensione, iperestesia, febbre.

Rari effetti indesiderati sono stati riportati durante gli studi clinici (< 0,1%) o nel periodo post-marketing:

Effetti sull'occhio: mancanza di perfusione nei vasi retinici o coroideali.

Effetti sul sito di iniezione: formazione di vesciche.

Effetti sistemici: sono stati riportati reazioni vaso-vagali e reazioni di ipersensibilità che in alcune occasioni possono essere gravi. I sintomi generali includono mal di testa, senso di malessere, sincope, sudorazione, vertigini, rash cutaneo, orticaria, prurito, dispnea, variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.

Correlati all'infusione: dolore alla schiena e al petto ma che può anche irradiarsi ad altre zone come la pelvi, le scapole o il torace.

La maggior parte delle reazioni avverse è di lieve o moderata intensità e di natura transitoria. Le reazioni avverse indesiderate riportate nei pazienti con miopia patologica sono simili a quelle riportate per i pazienti affetti da AMD.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Il sovradosaggio di farmaco e/o d'irradiazione luminosa può provocare una perfusione non selettiva dei normali vasi retinici e può comportare una grave riduzione della vista.

Un sovradosaggio può comportare un prolungamento del periodo durante il quale il paziente rimane fotosensibile. In questi casi il paziente dovrebbe prolungare il periodo durante il quale deve proteggere cute ed occhi dalla luce solare diretta e da quella in casa, per un periodo proporzionale all'entità del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: agenti usati in terapia fotodinamica; ATC code L01 XD 02

La verteoporfina, o monoacidi derivati della benzoporfirina (BPD-MA), consiste in una miscela 1:1 di regioisomeri BPD-MA_C e BPD-MA_D ugualmente attivi. Viene usata come farmaco attivato dalla luce (agente fotosensibilizzante).

Di per sé la dose clinica consigliata di verteoporfina non è citotossica. Essa produce agenti citotossici unicamente quando viene attivata dalla luce in presenza di ossigeno. Quando l'energia assorbita dalla porfirina viene trasferita all'ossigeno, si genera un ossigeno singoletto molto reattivo, seppur di breve durata. L'ossigeno singoletto può reagire direttamente con le proteine, i lipidi e gli acidi nucleici, creando prodotti che possono successivamente dare inizio alla produzione di radicali liberi che, a loro volta, portano all'auto-ossidazione e ad ulteriore danno cellulare.

La selettività della terapia fotodinamica (PDT) con verteoporfina si basa, oltre che sull'esposizione localizzata alla luce, sull'uptake rapido e selettivo e sulla ritenzione della verteoporfina da parte delle cellule endoteliali a rapida proliferazione della neovascolarizzazione coroideale.

Degenerazione maculare senile con lesioni subfoveali prevalentemente classiche

Visudyne è stato studiato in due studi multicentrici controllati, randomizzati, in doppio cieco verso placebo (BPD OCR 002 A e B). Negli studi sono stati arruolati in totale 609 pazienti (402 Visudyne 207 placebo).

Scopo dello studio era di dimostrare l'efficacia a lungo termine e la sicurezza della terapia fotodinamica (PDT) con verteoporfina nel limitare la diminuzione di acuità visiva in pazienti con neovascolarizzazione subfoveale coroideale (CNV) dovuta a degenerazione maculare correlata all'età.

La variabile primaria di efficacia era rappresentata dalla percentuale di responder, definita come la proporzione di pazienti che avevano perso meno di 15 lettere (pari a 3 linee) di acuità visiva (misurata con tavole ETDRS, rispetto ai valori iniziali, a 12 mesi dal trattamento).

Per il trattamento si sono presi in considerazione i seguenti criteri di inclusione: pazienti sopra i 50 anni, presenza di CNV secondaria a degenerazione maculare senile, presenza delle componenti di lesione della CNV (definite come aree ben delineate nel fluorangiogramma), zona di CNV classica e occulta $\geq 50\%$ della superficie totale della lesione, dimensione lineare massima dell'intera lesione ≤ 9 aree del disco secondo quanto definito dal macular photocoagulation study (MPS) ed un'acuità visiva al meglio della correzione compresa tra 34 e 73 lettere (ca. 20/40 e 20/200) nell'occhio trattato. Era ammessa la presenza di lesioni CNV occulte (fluorescenza non ben demarcata nell'angiogramma).

I risultati indicano che, dopo 12 mesi, Visudyne era statisticamente più efficace rispetto al placebo in termini di proporzione di pazienti che rispondeva al trattamento. Gli studi hanno dimostrato una differenza del 15% tra i gruppi di trattamento (61% per i pazienti trattati con Visudyne rispetto al 46%

dei pazienti trattati col placebo, $p < 0,001$). Tale effetto è stato confermato dall'osservazione effettuata a 24 mesi (53% Visudyne contro il 38% del placebo, $p < 0,001$).

Il sottogruppo di pazienti affetti da CNV prevalentemente classiche (No. = 243; Visudyne 159, placebo 84) era quello che presentava un maggior beneficio dal trattamento. Dopo 12 mesi questi pazienti presentavano una differenza del 28% tra i gruppi di trattamento (67% per i pazienti che erano stati trattati con Visudyne rispetto al 39% dei pazienti trattati con placebo, $p < 0,001$); i benefici sono stati mantenuti fino al controllo dei 24 mesi (59% contro 31%, $p < 0,001$).

Esperienza dell'estensione dello studio TAP:

In pazienti seguiti per oltre 24 mesi e trattati con Visudyne, senza controllo, in aperto, quando necessario, i dati dell'estensione a lungo termine hanno dimostrato che la visione al 24° mese veniva mantenuta fino a 60 mesi.

Nello studio TAP per tutti i tipi di lesione, la media dei trattamenti effettuati per anno è stata di 3,5 nel primo anno dopo la diagnosi e di 2,4 nel secondo nella fase randomizzata e controllata con placebo e di 1,3 nel terzo, 0,4 nel quarto e 0,1 nel quinto anno nella fase di estensione in aperto.

Non si sono avuti ulteriori dati di sicurezza.

Degenerazione maculare senile con lesioni occulte senza componente classica

Un altro studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, multicentrico, della durata di 24 mesi (BPD OCR 003 AMD) è stato condotto in pazienti affetti da AMD con CNV subfoveale occulta senza componente classica, con un'acuità visiva >50 lettere 820/100) o con CNV con componente classica e un'acuità visiva >70 lettere (20/40). Lesioni con CNV subfoveali occulte senza componente classica mostravano presenza di sangue o una progressione della patologia nei 3 mesi precedenti alla randomizzazione. La progressione della patologia viene definita come una diminuzione documentabile di 6 o più lettere dell'acuità visiva corretta (tavole ETDRS) o un aumento di almeno il 10% della dimensione lineare massima della lesione documentata con fluorangiografia. In questo studio sono stati arruolati 339 pazienti (225 trattati con verteporfina, 114 con placebo). I parametri per l'efficacia sono stati gli stessi di quelli considerati nello studio BPD OCR 002 (vedere sopra).

Dopo 12 mesi, non si è osservato alcun risultato statisticamente significativo per la variabile primaria di efficacia (percentuale di responder 49,3% verso il 45,6% $p = 0,517$). Dopo 24 mesi, è stata osservata una differenza significativa del 12,9% (46,2% versus 33,3%, $p = 0,023$) a favore del Visudyne, rispetto al placebo. Un gruppo di pazienti affetti da lesioni occulte senza componente classica ($n = 258$), ha manifestato una differenza significativa del 13,7% a favore di Visudyne rispetto al placebo (45,2% versus 31,53%, $p = 0,032$).

Miopia patologica

E' stato effettuato uno studio clinico (BPD OCR 003 PM) randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale subfoveale causata da miopia patologica. Sono stati arruolati 120 pazienti (81 trattati con Visudyne, 39 con placebo). La posologia e i ritrattamenti sono stati gli stessi dei pazienti affetti da degenerazione maculare senile.

Dopo 12 mesi di trattamento, per l'end-point di efficacia primaria (percentuale di pazienti che avevano perso meno di 3 linee di acuità visiva) c'è stato osservato un risultato migliore per il Visudyne -86% rispetto al -67% del placebo, $p = 0,011$. La percentuale di pazienti che avevano perso meno di 1,5 linee era pari al 72% di quelli trattati con Visudyne rispetto al 44% trattato con placebo ($p = 0,003$).

Dopo 24 mesi, il 79% dei pazienti trattati con Visudyne avevano perso meno di 3 linee di acuità visiva rispetto al 72% di quelli trattati con placebo ($p = 0,38$). La percentuale di pazienti che avevano perso meno di 1,5 linee era pari al 64% di quelli trattati con Visudyne rispetto al 49% trattato con placebo ($p = 0,106$).

Questo dato indica che l'efficacia clinica potrebbe diminuire nel tempo.

Esperienza dell'estensione dello studio VIP-PM:

In pazienti seguiti per oltre 24 mesi e trattati con Visudyne senza controllo, in aperto quando necessario, i dati dell'estensione a lungo termine hanno dimostrato che la visione al 24° mese veniva mantenuta fino a 60 mesi.

Nell'estensione dello studio VIP-PM per la miopia patologica, la media dei trattamenti effettuati per anno è stata di 3,5 nel primo anno dopo la diagnosi e di 1,8 nel secondo nella fase randomizzata e controllata con placebo e di 0,4 nel terzo, di 0,2 nel quarto e 0,1 nel quinto anno nella fase di estensione in aperto.

Non si sono avuti ulteriori dati di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il valore di C_{max} dopo un'infusione di 10 minuti di 6 e 12 mg/m² di superficie corporea nella popolazione campione è approssimativamente rispettivamente pari a 1,5 e 3,5 µg/ml. Questi valori sono un po' più elevati (26% per la dose proposta di 6 mg/m²) di quelli osservati in giovani volontari sani e possono portare ad un'esposizione maggiore. La rilevanza clinica di questa differenza legata all'età è scarsa, dato che la valutazione del rischio/beneficio determinata nella popolazione campione è favorevole. Per ogni dose di verteporfina somministrata, si è riscontrata una variazione massima della concentrazione plasmatica tra individui, a C_{max} (immediatamente dopo il termine dell'infusione) e al momento dell'irraggiamento luminoso, pari a 2 volte.

I valori di C_{max} e dell'AUC di entrambi i regioisomeri risultavano proporzionali alla dose. I valori di C_{max} ottenuti al termine dell'infusione erano superiori per il regioisomero BPD- MA_D che non per BPD- MA_C. Il volume di distribuzione era pari a 0,5 l/kg.

Legami con le proteine

Nel sangue umano, il 90% della verteporfina si lega con il plasma e il 10% con le cellule ematiche, di cui solo una piccola frazione si associa alle membrane. Nel plasma umano, il 90% della verteporfina è associata alle frazioni lipoproteiche plasmatiche e circa il 6% è associato all'albumina. Le cellule tumorali di topo e gli splenociti normali di topo incubati con verteporfina, presentavano una ritenzione del farmaco del 20-30%.

Metabolismo

Il gruppo estere della verteporfina viene idrolizzato tramite il plasma e le esterasi epatiche con la conseguente formazione di derivato biacido di benzoporfirina (BPD-DA). Anche BPD-DA è fotosensibilizzante, tuttavia la sua esposizione sistemica è bassa (5-10% dell'esposizione della verteporfina, il che fa pensare che la maggior parte del farmaco venga eliminato immodificato). Studi in vitro non hanno dimostrato alcun significativo interessamento del metabolismo ossidativo da parte degli enzimi del citocroma P450.

Eliminazione

I valori medi dell'emivita plasmatica erano di circa 5-6 ore per la verteporfina.

I valori medi sottesi alla curva (AUC) per i soggetti con lieve insufficienza epatica erano fino a 1,4 volte superiori a quelli dei soggetti con funzione epatica normale. Questa differenza non ha significatività clinica e non richiede alcun adeguamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve.

L'escrezione combinata di verteporfina e BPD-DA nell'urina umana era inferiore all'1%, indicando la presenza di escrezione biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi con dosi ripetute eseguito sui ratti e sui cani (una volta al di senza luce per un periodo fino a 4 settimane), si sono osservate lieve emolisi extravascolare e risposte ematopoietiche con dosi superiori a circa 70 volte (nei ratti) e 32 volte (nei cani) rispetto (in base all'AUC) alla dose umana raccomandata.

La somministrazione rapida di una dose pari 2,0 mg/kg di verteporfina alla velocità 7 ml/minuto in maiali anestetizzati ha portato ad anomalie emodinamiche e, talvolta, a rapida morte verificatasi entro 2 minuti dalla somministrazione del farmaco. Simili effetti sono stati osservati in maiali sedati. Un predosaggio con difenidramina ha ridotto questi effetti suggerendo che l'istamina possa avere un ruolo in questo processo. Questi parametri di dosaggio non avevano effetto sugli animali in stato di veglia. Non si sono rilevate variazioni né nei cani in stato di veglia né in quelli anestetizzati a dosi di verteporfina fino a 20 mg/kg alla velocità di circa 5 ml/minuto. Gli effetti potrebbero risultare da un'attivazione del complemento. La verteporfina ad una concentrazione plasmatica 5 volte superiore a quella massima attesa nei pazienti trattati, ha causato un abbassamento del livello di attivazione del complemento nel sangue umano in vitro.

I livelli di tossicità oculare in conigli e scimmie normali, in particolare a livello della retina e della coroide, risultavano correlati alla dose del farmaco, della luce e alla durata dell'irraggiamento luminoso. Uno studio sulla tossicità retinica condotto su cani normali con la somministrazione endovenosa di verteporfina e con luce ambientale sull'occhio, non ha rilevato alcuna tossicità oculare trattamento-dipendente.

In uno studio di embriotossicità feti di ratte gravide a cui erano state somministrate dosi all'incirca 67 volte superiori alla dose umana consigliata (basata sull'AUC) presentavano una maggiore incidenza di anoftalmia/microftalmia, costole ondulate ed alterazioni fetali. Non si riscontrava teratogenicità nei feti nati da femmine di coniglio che avevano ricevuto 67 volte la dose umana raccomandata.

Nei test genotossici di routine, la verteporfina non risultava genotossica né in assenza né in presenza di luce.

Si sono osservati effetti immunomodulatori nei topi. La fotoattivazione a livello dell'intero corpo nelle tre ore successive alla somministrazione della verteporfina, modificava in senso benefico il corso di diverse condizioni patologiche immunologicamente mediate e faceva diminuire le risposte immunitarie della pelle normale senza causare reattività cutanea o un'immunosoppressione aspecifica generalizzata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Fosfatidilglicerolo d'uovo
Dimiristoil fosfatidilcolina
Ascorbil palmitato
Idrossitoluene butilato (E321)

6.2 Incompatibilità

Visudyne precipita nelle soluzioni saline. Non utilizzare le comuni soluzioni saline o parenterali. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità in flaconcino sigillato: 4 anni

Periodo di validità del farmaco ricostituito e diluito: durante l'uso è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica per 4 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. In caso contrario il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso, sono sotto la responsabilità dell'operatore che dovrebbe normalmente usarlo al massimo entro 4 ore, tenendolo al di sotto dei 25°C ed al buio.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperature non superiori ai 25°C. Conservare il flacone nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione e la diluizione: vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Polvere in flaconcino di vetro (tipo I), sigillato con tappo di gomma butile e capsula di chiusura in alluminio.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Ricostituire Visudyne in 7.0 ml d'acqua per preparazioni iniettabili al fine di preparare 7,5 ml di una soluzione 2,0 mg/ml. Dopo la ricostituzione la soluzione di Visudyne è opaca e di colore verde scuro. Si raccomanda di controllare visivamente la soluzione prima della somministrazione per evidenziare la presenza di eventuali residui o scolorimento. Diluire la quantità richiesta di soluzione di Visudyne in glucosio per preparazioni iniettabili al 5% fino a raggiungere un volume finale di 30 ml per ottenere una dose di 6 mg/m² di superficie corporea (vedere paragrafo 4.2). Non usare una soluzione salina (vedere paragrafo 6.2). Si raccomanda l'impiego di un normale filtro da linea di infusione con membrana idrofilica (per esempio polietersulfone) con un diametro dei pori non inferiore a 1,2 µm.

Dopo l'uso la fiala e la rimanente soluzione ricostituita devono essere gettate.

Nell'eventualità venga versato del preparato, raccoglierlo ed asciugare i residui con un panno umido. Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle. Si raccomanda l'uso di guanti di gomma e di protezioni oculari. Tutti i materiali vanno smaltiti in modo adeguato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/00/140/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2000

Data del primo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma S.A.S.
26 Rue de la Chapelle
F-68333 Huningue Cedex
Francia

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 4.2).

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve sottomettere 1 PSUR addizionale a scadenza annuale dopo di che si applicheranno i requisiti descritti nell'articolo 22 del Council Regulation 2309/93/EEC a meno che il CHMP non decida in modo diverso.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Visudyne 15 mg polvere per soluzione per infusione
verteporfina

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala contiene 15 mg di verteporfina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato, dimiristoil fosfatidil colina, fosfatidil glicerolo d'uovo, palmitato di ascorbile, idrossitoluene butilato (E321)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione
Confezione contenente 1 fiala di polvere

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa dopo la ricostituzione
Non dissolvere in soluzione salina. Per le istruzioni leggere il foglio illustrativo

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperature non superiori ai 25°C.
Conservare il contenitore nella scatola per proteggerlo dalla luce.
Periodo di validità dopo la ricostituzione e la diluizione: vedere il foglietto illustrativo.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex
RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/140/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

CONDIZIONAMENTI PRIMARI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Visudyne 15 mg polvere per soluzione per infusione
verteporfina

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa
Per le istruzioni leggere il foglio illustrativo

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Ogni fiala contiene 15 mg di verteporfina

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Leggere attentamente questo foglio illustrativo prima di iniziare il trattamento.

- Conservi questo foglio illustrativo; potrebbe aver bisogno di leggerlo ancora
- Se dopo averlo letto ha ulteriori domande, si rivolga al Suo medico o al farmacista.
- Questo farmaco Le è stato prescritto per il Suo uso personale e non deve cederlo ad altri; potrebbe causar Loro danni, anche se i Loro sintomi sono simili ai Suoi.

In questo Foglio

1. Cos'è Visudyne e perché si usa
2. Prima d'iniziare il trattamento con Visudyne
3. Come usare Visudyne
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Visudyne
6. Altre informazioni

Visudyne 15 mg, polvere per soluzione per infusione.

verteporfina

- Principio attivo: verteporfina
- Eccipienti: dimiristoil fosfatidilcolina, fosfatidilglicerolo d'uovo, ascorbil palmitato, idrossitoluene butilato (E321) e lattosio monoidrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Produttore responsabile rilascio dei lotti:

Novartis Pharma S.A.S.
26 Rue de la Chapelle
F-68333 Huningue Cedex
Francia

1. COS'E' VISUDYNE E PERCHE' SI USA

Visudyne è una polvere per soluzione per infusione contenuta in un flaconcino di vetro trasparente. La polvere va ricostituita in acqua prima dell'uso per ottenere una soluzione opaca di colore verde scuro.

Visudyne è un medicamento fotoattivato utilizzato nella terapia fotodinamica.

Visudyne è indicato per il trattamento della forma essudativa di degenerazione maculare senile (AMD) e miopia patologica (PM). Queste patologie causano una diminuzione della visione dovuta ad un danno retinico indotto dalla crescita anormale di vasi sanguigni conosciuta con il nome di neovascolarizzazione coroideale (CNV). Ci sono diversi tipi di CNV, tra cui la forma classica e la occulta identificabili con una fluorangiografia. Visudyne è indicato per il trattamento delle forme di CNV prevalentemente classica e occulta in pazienti con AMD e in tutti i tipi di CNV per i pazienti affetti da miopia patologica.

2. PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO CON VISUDYNE

Non usare Visudyne se:

- È affetto da porfiria.
- È allergico alla verteporfina o ad uno dei componenti di Visudyne.
- È affetto da grave insufficienza epatica.

Prendere speciali precauzioni durante il trattamento con Visudyne:

Comunichi al Suo medico se Lei ha qualche malattia o sta assumendo qualche farmaco. Il Suo medico avrà bisogno di sapere questo quando stabilirà il Suo trattamento.

- Se durante il trattamento dovessero insorgere dei problemi, contatti il Suo medico.
- Se Visudyne fuoriesce dalla vena, e specialmente se l'area interessata è esposta alla luce, questo può causare dolore, gonfiore, formazione di vesciche e una modificazione della pigmentazione cutanea nell'area interessata. Se ciò dovesse accadere, l'infusione deve essere bloccata e la cute deve essere rinfrescata con del ghiaccio e protetta completamente dalla luce finché la pigmentazione non ritorna normale. Se risultasse necessario dovrebbe assumere un analgesico.
- Quando verrà trattato con Visudyne, diventerà fotosensibile per le 48 ore successive al trattamento. Durante questo tempo, Lei dovrà evitare l'esposizione alla luce solare diretta, alla luce artificiale intensa come quella delle lampade abbronzanti, delle lampade alogene, o delle lampade ad alta potenza delle sale operatorie o degli studi dentistici così come alla luce emessa da dispositivi medici ad esempio gli ossimetri. Se deve uscire alla luce del giorno nelle prime 48 ore successive al trattamento, deve proteggere la cute e i gli occhi indossando abiti protettivi e occhiali scuri. I filtri solari non offrono protezione. La normale illuminazione da interni non pone alcun rischio. Non stia al buio, in quanto l'esposizione all'illuminazione da interni la aiuterà ad eliminare Visudyne più velocemente.
- Se dopo il trattamento dovessero insorgere dei problemi all'occhio, si deve rivolgere al Suo medico.

Gravidanza e allattamento:

Non ci sono esperienze relative all'uso di Visudyne in gravidanza o durante l'allattamento. Se siete incinte, o prevedete una gravidanza o state allattando, Visudyne deve essere usato solo in accordo con il Vostro medico.

Guida ed utilizzo di macchinari:

Dopo il trattamento con Visudyne, Lei potrebbe avere dei problemi visivi. Se ciò dovesse accadere, non dovrà guidare veicoli o manovrare nessun attrezzo o macchinario fino a quando la Sua capacità visiva non sarà migliorata.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Visudyne:

Visudyne contiene piccole quantità di idrossitoluene butilato (E 321). Questo ingrediente è irritante per gli occhi, la pelle e le mucose. Se viene direttamente a contatto con Visudyne, lavi a fondo la parte interessata con abbondante acqua. Se Visudyne viene inavvertitamente versato, arginare il prodotto versato e raccoglierlo con un panno umido. Se possibile, tale operazione dovrà essere effettuata dal personale del Suo medico.

Assunzione di altri farmaci:

Informare il proprio medico o farmacista se è attualmente in cura con altri farmaci, anche senza prescrizione, o lo è stato di recente.

3. COME USARE VISUDYNE

Il medico o il farmacista prepara la soluzione per infusione di Visudyne. La somministrazione sarà effettuata dal medico o dal personale sanitario.

Al termine dell'infusione, il Suo medico dirigerà una speciale lente a contatto nel Suo occhio e lo tratterà usando un laser particolare. Sono necessari 83 secondi per arrivare alla dose di luce attiva di 50 J/cm² necessaria per attivare Visudyne. Durante questo tempo, Lei dovrà seguire le istruzioni del Suo medico e tenere il Suo occhio immobile.

Se necessario la terapia con Visudyne può essere ripetuta ogni 3 mesi. L'esperienza clinica è stata ottenuta in un periodo di 60 mesi: questo includeva 24 mesi di studi randomizzati e controllati con placebo, seguiti da successivi studi in aperto.

Se Lei utilizza molto più Visudyne di quanto non ne debba usare:

Il sovradosaggio di Visudyne può prolungare la fotosensibilizzazione. Lei dovrebbe prolungare la protezione dalla luce diretta del sole, dalla luce interna o quella proveniente da lampade chirurgiche per un periodo di tempo proporzionale al dosaggio ricevuto. Il Suo medico la metterà a conoscenza in modo appropriato su tali evenienze.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Visudyne può avere effetti indesiderati.

Alla dose raccomandata, un piccolo numero di pazienti ha avvertito uno o più dei seguenti effetti indesiderati. La maggior parte di essi erano di lieve entità e di breve durata.

Nell'occhio trattato, alcuni pazienti hanno riportato una modificazione o diminuzione dell'acuità visiva, una modificazione nel campo visivo, sanguinamento della retina o nel vitreo, distacco di retina, mancanza di circolazione sanguigna nella retina e nella coroide.

Inoltre alcuni pazienti hanno riferito uno o più dei seguenti effetti collaterali: nausea, ustioni, stanchezza, dolore alla schiena e al petto durante l'infusione e che si può anche irradiare ad altre zone come la pelvi, le scapole o il torace, aumento del colesterolo, dolore, ipertensione, sensazione di mancamento, febbre. Sono state riportate reazioni vaso-vagali e reazioni di ipersensibilità che in alcune occasioni possono essere gravi. Sintomi generali possono includere mal di testa, malessere, debolezza, sudorazione, vertigini, rash cutaneo, orticaria, prurito, dispnea, rossore, variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.

Nel sito di iniezione, alcuni pazienti hanno riportato dolore, gonfiore, infiammazione, formazione di vesciche, stravasamento nell'area circostante la vena, sanguinamento, cambiamento di colore, e ipersensibilità. Se ciò accadrà anche a Lei, si creerà intorno all'area di iniezione una zona di sensibilizzazione alla luce che si protrarrà sino a scomparsa della colorazione verde.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE VISUDYNE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperature non superiori ai 25°C. Conservare il contenitore nella scatola per proteggerlo dalla luce.

La stabilità fisico-chimica del prodotto ricostituito è stata dimostrata a 25°C per un periodo fino a 4 ore. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente. Se non lo si usa immediatamente, l'utente è responsabile del tempo e delle condizioni di conservazione del prodotto ricostituito prima dell'uso. Di norma il prodotto ricostituito, protetto dalla luce, a temperature non superiori a 25°C non dura più di 4 ore.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata in etichetta.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione su questo farmaco, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 689 23 19

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8864

Ireland

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 1276 692 255

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

Tel: +39 02 96 54 1

Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: + 371 7 320 142

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 692 255

Lietuva

CentralPharma Communications atstovybė
Tel. +370 5 274 70 24

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

INFORMAZIONI PER IL MEDICO SPECIALISTA

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici e sanitari:

Ricostituire Visudyne in 7,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere 7,5 ml di una soluzione 2,0 mg/ml. Dopo la ricostituzione la soluzione di Visudyne è opaca e di colore verde scuro. Si raccomanda di controllare visivamente la soluzione prima della somministrazione per evidenziare la presenza di eventuali residui o scolorimento. Per una dose di 6 mg/m² di superficie corporea (dosaggio raccomandato per il trattamento), diluire la quantità richiesta di soluzione di Visudyne in glucosio per preparazioni iniettabili al 5% fino ad ottenere un volume finale di 30 ml. Non usare soluzione salina. Si raccomanda l'uso di un normale filtro per linea di infusione con membrana idrofilica (per esempio polietersulfone) con un diametro dei pori non inferiore a 1,2 µm.

Per le condizioni di conservazione, vedere la sezione 5 di questo foglietto "Come conservare Visudyne".

Dopo l'uso la fiala e la rimanente soluzione ricostituita devono essere gettate.

Nell'eventualità venga versato del preparato, raccoglierlo ed asciugare i residui con un panno umido. Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle. Si raccomanda l'uso di guanti di gomma e di protezioni oculari. Tutti i materiali vanno smaltiti in modo adeguato.