

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Visudyne® 15 mg, прах за разтвор за инфузия

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 15 mg verteporfin.

След разтваряне 1 ml съдържа 2 mg verteporfin.

7.5 ml от готовия разтвор съдържат 15 mg verteporfin.

За помощните вещества, вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор. Тъмно зелен до черен на цвят прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Visudyne® е предназначен за лечение на пациенти с макулна дегенерация, свързана с възрастта, с

- предимно класическа субфовеална хориоидна неоваскуларизация,
- с окултна субфовеална хориоидна неоваскуларизация с неотдавнашно или настоящо прогресиране (вж раздел 5.1)

или пациенти със субфовеална хориоидна неоваскуларизация вторична на патологична миопия.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Visudyne® трябва да бъде прилаган само от офталмолог с опит в лечението на пациенти с макулна дегенерация, свързана с възрастта, или патологична миопия.

Възрастни и пациенти в напреднала възраст:


Терапията с Visudyne® е процес от две фази:

I – ва фаза

I-ва фаза е 10 минутна интравенозна инфузия на Visudyne® в доза 6 mg/m² телесна повърхност, разтворено в 30 ml инфузионна течност (вж. раздел 6.6).

II – ра фаза

II-ра фаза представлява светлинното активиране на Visudyne®, което започва 15 минути след началото на инфузията. За целта се използва лазерен диод, генериращ нетоплинна червена светлина (дължина на вълната 689 nm ± 3 nm), преминаваща през слит-лампа, с монтирано фибро-оптическо съоръжение и подходяща контактна леща. При

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12424/23-02-06	
690/14.02.06	



препоръчителната светло-интензивност от 600 mW/cm², са нужни 83 сек., за да достави необходимата светлинна доза от 50 J/cm².

Най-големият линеен размер на хориоидално неоваскуларно увреждане се определя с флуоресцеинова ангиография и фундус-фотография. Препоръчват се фундус-камери с увеличение на в рамките на 2.4 – 2.6 X. Цялата неоваскуларна зона, кръв и/или блокиран флуоресцеин, трябва да бъдат покрити от лечебното петно. За да се осигури третиране на слабо маркираните граници на увредени зони, трябва да се осигури допълнително поле от 500 микрометра около видимата зона на увреждане. Назалният край на лечебното петно, трябва да бъде разположен поне на 200 микрометра от темпоралния край на оптичния диск. Максималният размер, на лечебното петно, използван за първоначално лечение в клиничните изследвания, е бил 6400 микрометра. За третиране на места, които са с по-голям размер от максималния размер на лечебното петно, се прилага светлина, покриваща възможно най-голям участък от активното поражение.

За постигне на оптимален ефект от провежданото лечение, е много важно да се спазват указанията по-горе препоръки.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани всеки три месеца. В случай на повторна ексудация от хориоидалните неоваскуларни съдове, терапията с Visudyne® може да бъде проведена до 4 пъти за една година.

Употреба при деца:

Употребата при деца не е била проучвана.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Visudyne® е противопоказан при пациенти с порфирия или известна свръхчувствителност към вертепорфин или някое от помощните вещества, а също така и при пациенти с тежки чернодробни увреждания.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

48 часа след инфузия с Visudyne®, пациентите стават фоточувствителни. През този период, пациентите трябва да избягват излагане на незащитени кожни участъци, очи или други органи на директна слънчева светлина, ярко изкуствено осветление, солариуми, халогенно осветление, ярко осветление напр. като в операционна или стоматологични кабинети. Продължително излагане на светлина от светло-емитиращи медицински уреди, като пулсови оксиметри, също трябва да се избягва през първите 48 часа след прилагане на Visudyne®. Ако се налага на пациента, през първите 48 часа, след терапия с Visudyne®, да излезе на дневна светлина, задължително трябва да се предпазят откритите участъци от тялото, покривайки ги със защитни дрехи и тъмни очила за очите. UV протекторните кремове не са ефективни за предпазване от фоточувствителна реакция.

Нормалното вътрешно осветление е безопасно. Пациентите не бива да стоят на тъмно и трябва да се насърчават да излагат кожата си на заобикалящата ги стайна светлина, тъй като това ще им помогне бързо да отделят лекарството през кожата, чрез така наречения процес фотоизбелване.



Прилагането на терапия с Visudyne®, при пациенти с умерено увреждане на черния дроб или билиарни обструкции, трябва да бъде внимателно преценено, тъй като няма опит с такива пациенти.

Пациенти, при които зрението силно намалява (еквивалентно на 4 линии или повече), в рамките на една седмица след лечението, не бива да бъдат подлагани на тази терапия повторно поне, докато зрението им не се възвърне напълно до нивото, преди лечението и след като потенциалната полза и рискове от следващо лечение, бъдат внимателно обмислени от лекуващият лекар.

Екстравазация на Visudyne®, особено след излагане на светлина, може да предизвика силна болка, възпаление, подуване, поява на мехури или обезцветяване на мястото на инжектиране. За да се облекчи болката, е възможно да се наложи прилагане на аналгетици. В случай на екстравазация, инфузията на Visudyne® трябва да бъде прекратена незабавно. Засегнатото място трябва да бъде защитено от директна ярка светлина, докато не изчезне отока и обезцветяването, препоръчва се поставянето на студени компреси на мястото на инжектиране. За да се избегне екстравазацията, преди започване на инфузията на Visudyne®, трябва да се установи свободно течаща интравенозна система и да се наблюдава; за инфузия трябва да се използва възможно най-голямата вена на ръката, за предпочитане предлакътната, а малките вени на опакото на ръката – да се избягват.

Гръдна болка, вазо-вагални реакции и реакции на свръхчувствителност, които в редки случаи може да са тежки. Вазо-вагалните и реакциите на свръхчувствителност са свързани с общи симптоми като синкоп, изпотяване, гадене, обрив, диспнея, изчервяване и промени в кръвното налягане и сърдечната честота. Пациентите трябва да са под непосредствено медицинско наблюдение по време на инфузията с Visudyne®.

Няма клинични данни за използването на Visudyne® при анестезирани пациенти. При седирани или анестезирани свинчета, доза Visudyne®, значително по-висока отколкото препоръчителната доза за пациенти, дадена инжекционно, причинява сериозни хемодинамични ефекти, вкл. смърт, в резултат на активиране на комплемента. Премедикация с дифенхидрамин намалява тези въздействия, което показва, че хистаминът играе роля в този процес. Това въздействие не е наблюдавано при неседирани свинчета в съзнание, нито при други видове, вкл. хора. Verteporfin в повече от 5 пъти от очакваната максимална плазмена концентрация при лекувани пациенти, причинява ниско ниво на активиране на комплемента в човешка кръв *in vitro*. Не е било докладвано клинично значимо активиране на комплемента в клинични проучвания, но анафилактични реакции са били докладвани по време на пост-маркетингово наблюдение. Пациентите трябва да са под непосредствено медицинско наблюдение при инфузията на Visudyne® и трябва да се вземат предпазни мерки, когато се обсъжда лечение с Visudyne® под обща анестезия.

Не съществуват клинични данни в подкрепа на паралелно лечение на второто око. Но ако е необходимо лечение на второто око, светлината от лазера трябва да се приложи към него, непосредствено след прилагането на светлината към първото око и не по-късно от 20 минути след началото на инфузията.

Няма клиничен опит при пациенти с нестабилни сърдечни заболявания (клас III и IV) и пациенти с неконтролирана артериална хипертония.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



Не са провеждани специални проучвания за лекарствени взаимодействия при хора.

Възможно е едновременната употреба на други лекарства, предизвикващи фоточувствителност (напр. тетрациклини, сулфонамиди, фенотиазини, сулфанилурей, хипогликемични лекарства, тиазидни диуретици и гризеофулвин) да увеличи вероятността за фоточувствителни реакции.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност

Visudyne® не е изследван при бременни жени. Употребата на verteporfin е показала тератогенни ефекти при един биологичен вид (плъхове) (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск за хората не е изветсен. Visudyne® не трябва да се използва при бременни жени освен ако не е абсолютно необходимо (когато ползите от лечението оправдават потенциалния риск за плода).

Кърмене

Не е известно дали Visudyne® се екскретира в кърмата при човека, затова не трябва да се прилага при кърмещи майки или кърменето трябва да бъде преустановено в продължение на 48 часа след инфузията.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

След лечение с Visudyne®, е възможно пациентите да имат преходни нарушения в зрението, като напр. нарушени или намалени зрителни способности, дефекти в зрителното поле, които може да попречат на способността за шофиране и работа с машини. Пациентите не трябва да шофират или да използват машини, докато тези симптоми не отшумят.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

При клинични проучвания следните нежелани реакции са били считани за потенциално свързани с терапията с Visudyne®.

Нежелани реакции от страна на очите:

Чести ефекти (1-10%): Нарушения в зрението, като замъглено, неясно виждане или светлинни проблясъци, намалено зрение, дефекти в зрителното поле, като сиви или тъмни кръгове, скотомии и черни петна.

Силно намаляване на зрението, еквивалентно на 4 линии и повече, в рамките на седем дни след прилагане на Visudyne®, е докладвано при 2.1% от пациентите, лекувани с вертепорфин в очна фаза III на клиничните проучвания и при по-малко от 1% от пациентите при неконтролираните клинични проучвания. Това касае главно пациенти, само с окултни (4.9%) или с минимално класически хориоидно неоваскуларизационни лезии и не е докладвано за пациенти, лекувани с плацебо. При някои пациенти е наблюдавано частично възстановяване на зрението.



Нечести ефекти (0.1-1%): отлепване на ретината (нерегматогенно), субретинен кръвоизлив, кръвоизлив в стъкловидното тяло.

Нежелани реакции в мястото на инжектиране

Чести ефекти(1-10%): Болка, оток, възпаление, екстравазация.

Нечести (0.1%-1%): Хеморагия, дисколорация и свръхчувствителност.

Системни нежелани реакции

Чести ефекти (1-10%): Болка, свързана с инфузията, главно като болка в гърба, гадене, фоточувствителна реакция, астения и хиперхолестеролемия.

Реакциите на фоточувствителност (при 2.2% от пациентите и < 1% от курсовете с Visudyne®) се проявяват във формата на слънчево изгаряне след излагане на слънчева светлина, обикновено през първите 24 часа след лечението с Visudyne®. Тези реакции трябва да се избягват, като се спазват инструкциите за фотосензитивна защита в раздел 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба".

По-честата степен на поява на болка в гърба по време на инфузия в групата, третирана с Visudyne®, не се свързва с данни за хемолиза или алергична реакция и обикновено преминава до края на вливането.

Нечести ефекти (0.1-1%): Болка, хипертония, хипестезия, треска.

Редки нежелани реакции при клинични проучвания (<0.1%) или спонтанно докладвани по време на постмаркетингово наблюдение включват:

Нежелани реакции от страна на очите: ретинна или хориоидна липса на перфузия;

Реакции в мястото на прилагане: поява на мехури.

Системни нежелани реакции: били са докладвани вазо-вагални реакции и реакции на свръхчувствителност, които в редки случаи може да са тежки. Общите симптоми може да включват главоболие, неразположение, синкоп, изпотяване, замаяност, обрив, уртикария, пруритус, диспнея, зачервяване и промени в артериалното налягане и сърдечната честота.

Свързани с инфузията болки в гърба и гръдния кош, които може да ирадиират към други области, включително, но не само пелвис, раменния пояс или ребрата.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени и преходни. Нежеланите реакции, докладвани при пациенти с патологична миопия, са подобни на тези, докладвани при пациенти с макулна дегенерация, свързана с възрастта.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Не е докладван случай на предозирание на лекарството. Свръхдоза от лекарството и/или светлина в третираното око, може да предизвика неселективна липса на перфузия в нормалните ретинни съдове, с възможност за силно намаление на зрението.

Предозирание с Visudyne®, може да удължи периода на фоточувствителност на пациента. В такъв случай, защитата на кожата и очите от пряка слънчева светлина или ярка вътрешна светлина трябва да се удължи за период, пропорционален на получената свръхдоза.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Вещества, използвани за фотодинамична терапия; АТС код: L01 XD 02.

Вертепорфин, принадлежи към монокиселинните производни на бензопорфирин (BPD-MA), представлява 1:1 смес на еднакво активните региоизомери BPD-MA_C и BPD-MA_D. Използва се като светлоактивиращо лекарство (фотосенсибилизатор).

Сама по себе си, клинично препоръчителната доза вертепорфин не е цитотоксична. Тя произвежда цитотоксични вещества само, ако е светлоактивирана, в присъствието на кислород. Когато енергията, погълната от порфирина, се предаде на кислород, се получава силно реактивен нестабилен синглетен кислород. Този кислород причинява увреждане на биологичните структури в обсега на дифузия, което води до локално запушване на съдовете, поражение на клетките и при определени условия, клетъчна смърт.

Селективността на фотодинамичната терапия с вертепорфин се основава, освен на локализираното експониране на светлина, на селективно и бързо поемане и задържане на вертепорфин, от бързо пролифериращи се клетки, вкл. ендотелиума на хориоидната неоваскулатура.

Макулна дегенерация, свързана с възрастта, с предимно класически субфовеални лезии

Visudyne® е изследван в две рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно слепи, многоцентърни проучвания (BPD OCR 002 A и B). Общият брой на наблюдаваните пациенти е 609 (402 Visudyne®, 207 плацебо).

Целта е да се демонстрира дълготрайната ефикасност и безопасност на фотодинамичната терапия (ФДТ) с вертепорфин, за ограничаване на намаляването на остротата на зрението, при пациенти със субфовеална хориоидиална неоваскуларизация (ХНВ), дължаща се на макулна дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ).

Основната променлива на ефикасността, е процентът на повлияните пациенти, дефинирана като съотношението на пациентите, които са загубили по-малко от 15 букви (еквивалентно на 3 линии) от остротата на зрението (измерена с ETDRS таблици) на 12-ти месец, спрямо първоначалното ниво.

При лечението са взети предвид следните критерии за включване: пациенти над 50-годишна възраст, наличие на вторична ХНВ, дължаща се на МДСВ, наличие на класически компоненти на лезия в ХНВ (дефинирани като добре очертана област на флуоресцеинова ангиограма), ХНВ разположена субфовеално (включваща геометричния център на фовеалната аваскуларна зона), област на класическа плюс скрита ХНВ $\geq 50\%$ от общата повърхност на лезията, най-голям линеен размер на цялата лезия ≤ 9 макулна фотокоагулационна дискова площ (МФП) и най-добре коригирана острота на зрение между 34 и 73 букви (т.е. приблизително 20/40 и 20/200) в третираното око. Наличие на окултни ХНВ лезии (флуоресценцията не е добре очертана на ангиограмата) е взето предвид.

Резултатите показват, че на 12-тия месец, Visudyne® статистически превъзхожда плацебо, по отношение на съотношението на пациенти, повлияни от лечението. Има разлика от 15 % между лекуваните групи, в проучване А и В (61 % за пациентите, лекувани с Visudyne®,



срещу 46% пациенти, лекувани с плацебо, $p < 0.001$, ИТТ анализ). Тази 15%-на разлика между третираните групи е потвърдена на 24-ия месец (53% срещу 38%, $p < 0.001$).

Подгрупата пациенти с преобладаващо класически ХНВ лезии ($N=243,159$, лекувани с Visudyne, 84-плацебо) е с по-голяма полза от лечението. След 12 месеца тези пациенти са показали разлика от 28 % между третираните групи (67% за лекувани с Visudyne® спрямо 39% за плацебо). Тази полза от лечението се запазила на 24-ия месец (59 % спрямо 31%; $p < 0.001$).

Във връзка с удължаването на проучването TAP (*Treatment of AMD* with PDT**):

При пациентите, проследени след 24-тия месец в отворено, неконтролирано проучване на лечение с Visudyne® според необходимостта, дългосрочните наблюдения сочат, че резултатите върху зрението, постигнати на 24-тия месец може да се запазят до 60 месеца.

В хода на това проучване при всички типове нарушения, средния брой на терапевтични курсове годишно е 3.5 през първата година след поставяне на диагнозата и 2.4 през втората по време на рандомизирания, плацебо-контролиран период, както и 1.3 през третата година, 0.4 през четвъртата и 0.1 през петата година в отворения период на проследяване.

Не са наблюдавани допълнителни ограничения по отношение на безопасността.

*AMD = age-related macular degeneration (свързана с възрастта макулна дегенерация)

*PDT = photodynamic therapy (фотодинамична терапия)

Макулна дегенерация, свързана с възрастта с окултни неklasически лезии

Друго рандомизирано, плацебо контролирано, двойно сляпо, 24-месечно проучване (BPD OCR 003 AMD) беше проведено при пациенти с макулна дегенерация, свързана с възрастта, характеризираща се с окултна неklasическа хориоидна неоваскуларизация с оценка на зрителна острота > 50 знака (20/100) или с класическа ХНВ със оценка на зрителната острота > 703 знака (20/40). Лезиите с окултна, но неklasическа субфовеолна форма на ХНВ съдържат кръв или показват прогресия на болестта през предшестващите 3 месеца преди рандомизацията. Прогресирането на болестта беше дефинирано като документирана загуба на 6 или повече знака, като се използва най-добрата коригирана зрителна острота (ETDRS таблица) или документирана флуоресцеинагиографска находка на 10% или повече увеличаване на най-големия размер на лезията. 339 пациенти (229 вертепорфин, 114 плацебо) са включени в това изследване. Параметърът на ефикасност беше същия като при BPD OCR 002 (вж. по-горе).

На 12-ия месец проучването не показва никакви статистически значими резултати по отношение на параметъра на първична ефикасност (ниво на отговор 49.3% към 45.6%, $p=0.517$). На 24-ия месец статистически значима разлика от 12.9% в полза на Visudyne® в сравнение с плацебо беше наблюдавана (46.2% към 33.3%, $p=0.023$). Групата пациенти, които имат окултни, не класически лезии ($n=258$), показват статистически значима разлика от 13.7% в полза на Visudyne® в сравнение с плацебо (45.2% към 31.5%, $p=0.032$).

Патологична миопия

Едно мултицентрично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване (BPD OCR 003 PM) е проведено при пациенти със субфовеолна хориоидна неоваскуларизация вследствие на патологична миопия. Общо 120 пациенти (81 Visudyne,



39 плацебо) са включени в проучването. Дозировката и повторното третиране са същите като при проучванията на макулна дегенерация, свързана с възрастта.

На 12-ия месец е установена полза от Visudyne® за първичната ефикасност (процент на пациентите, които губят по-малко от 3 линии от зрителната острота) - 86% за Visudyne към 67% за плацебо ($p=0.011$). Процентът на пациентите, които са загубили по-малко от 1.5 линии е 72% за Visudyne и 44% за плацебо, $p=0.003$.

На 24-ия месец, 79% от пациентите с Visudyne® към 72% от плацебо пациентите са загубили по-малко от 3 линии от зрителната острота ($p=0.38$). Процентът на пациентите, които са загубили по-малко от 1.5 линии, е 64% за Visudyne® към 49% за плацебо ($p=0.106$).

Това показва, че клиничната полза е възможно да намалява след време.

Във връзка с VIP-PM удължаването:

При пациентите, проследени след 24-тия месец и лекувани в хода на неконтролирано, отворено проучване с Visudyne® според необходимостта, дългосрочните данни по отношение на удължаване на периода, показват че резултатите за зрението, постигнати на 24-тия месец, може да бъдат поддържани до 60 месеца.

В хода на проучването на VIP-PM при патологична миопия, средния брой на приложена терапия е 3.5 през първата година и след диагностициране, 1.8 през втората година в хода на плацебо-контролираната фаза, 0.4 през третата година, 0.2 през четвъртата и 0.1 през петата година при отворена фаза за периода на удължаване.

Не са наблюдавани допълнителни съображения по отношение на безопасността.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Разпределение

C_{max} , след 10-минутно вливане на 6 и 12 mg/m² телесна повърхност, при таргетната популация е приблизително 1.5 и 3.5 микрограма/ml. Тези стойности са малко по-високи (26% за предложената доза от 6 mg/m²), отколкото стойностите, наблюдавани при млади, здрави доброволци и могат да доведат до по-голямо експониране. Клиничната уместност на тази разлика, свързана с възрастта, е нищожна, тъй като оценката на риск/полза, при засегнатата популация е благоприятна. За всяка поставена доза Visudyne®, е намерено максимум двукратно интериндивидуално отклонение в плазмените концентрации при C_{max} (непосредствено след края на инфузията) и по време на облъчването. И при двата региоизомера, стойностите на C_{max} и AUC (площ под кривата), са пропорционални на дозата. Стойностите на C_{max} , получени в края на инфузията, са по-високи за BPD-MA_D, отколкото за BPD-MA_C. Обемът на разпределение е 0.5 l/kg.

Свързване с плазмените протеини

В цялата човешка кръв, 90% от вертепорфина се свързва с плазмата и 10 % с кръвните клетки, много малка част от който е мембранно свързан. В човешката плазма 90 % от вертепорфина се свързва с фракциите на плазмения липопротеин и около 6 % с албумин.



Метаболизъм

Естерната група на вертепорфин, се хидролизира от плазмени и чернодробни естерази, което води до образуването на двукиселинно производно на бензопорфирин (BPD-DA). BPD-DA е също фотосенсибилизатор, но системната му експозиция е ниска (5-10 % от това на вертепорфин, което подсказва, че по-голямата част от лекарството се отделя непроменено). Изследвания *in vitro*, не показват някакво значително участие на оксидативен метаболизъм от цитохром-P450 ензими.

Елиминиране

Средните стойности на серумното време на полуживот, варира между 5-6 часа за вертепорфин.

Средните стойности на площта под кривата (AUC), за пациенти с леки смущения в чернодробната функция, са до 1.4 пъти по-високи от тези за хора с нормална чернодробна функция. Тази разлика няма клинично значение и не изисква промяна в дозировката при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане.

Общото отделяне на вертепорфин и BPD-DA в човешката урина, е под 1 %, което подсказва отделяне чрез жлъчката.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

При проучвания, с повтарящи се дози при плъхове и кучета (веднъж дневно, без светлина до 4 седмици), се наблюдава лека екстраваскуларна хемолiza и хемопоетична реакция при експозиция, приблизително 70 пъти (плъхове) и 32 пъти (кучета) по-голяма, от експозицията (въз основа на AUC) на препоръчаната човешка доза.

Бързото вливане на 2.00 mg/kg вертепорфин, със скорост 7 ml/минута (50 пъти по-висока доза от препоръчаната за хора) на анестезирани морски свинчета, предизвиква хемодинамични ефекти и в някои случаи бърза смърт – до 2 минути след инфузия на лекарството. Подобни ефекти са наблюдавани при седирани свинчета. Предварителното поставяне на дифенхидрамин намалява тези ефекти, което подсказва, че хистаминът може да играе роля в този процес. Неупоени животни не са засегнати от тези параметри на дозировката. Не са отбелязани промени при кучетата, както в съзнание, така и под упойка, при преливане на 20 mg/kg вертепорфин, при скорост на вливането 5 ml/минута.

Реакциите може да са резултат от активиране на комплемента. Verteporfin в повече от 5 пъти от очакваната максимална плазмена концентрация при третирани пациенти, причинява ниско ниво на активиране на комплемента в човешка кръв *in vitro*.

Нивото на очна токсичност при нормални зайци и маймуни, по-специално на ретина/хориоидея, е в съотношение с лекарствената доза, дозата светлина и продължителността на светлинно третиране. Изследване на ретинна токсичност при нормални кучета с интравенозен вертепорфин и заобикаляща светлина на окото, не показва очна токсичност, свързана с третирането.

В проучване на ембриотоксичността при плъхове, с доза по-голяма приблизително 67 пъти от препоръчаната доза за хора, се наблюдава растящ брой случаи на аноофтальмия/микроофтальмия, вълнообразни ребра и изменения на зародиша. При зародишите на зайци, получили 67 пъти по-голяма доза от препоръчаната за хора, не е открита тератогенност.



Вертепорфин не е генотоксичен, в присъствие или отсъствие на светлина, при обичайните генотоксични тестове.

При мишки са наблюдавани имуномодулаторни въздействия. Светлоактивация върху цялото тяло, в продължение на 3 часа след инфузия на вертепорфин, изменя благоприятно развитието на няколко патологични заболявания на имунологична основа и намалява имунните реакции на нормалната кожа, без да предизвиква кожна реактивност или генерализирано неспецифично имунно потискане.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Lactose

Egg phosphatidylglycerol

Dimyristol phosphatidylcholine

Ascorbyl palmitate

Butylated hydroxytoluene.

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Visudyne® се утаява в солеви разтвори. Да не се използва обикновен физиологичен разтвор или други парентерални разтвори. При липсата на проучвания за съвместимост, лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарства, с изключение на споменатите в раздел 6.6.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

Срок на годност в неотворен флакон: 4 години

Трайност след разтваряне: Химическата и физична стабилност при употреба е била демонстрирана за 4 часа при 25 °С. От микробиологична гледан точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, за времето за съхранение и състоянието на разтвора преди употреба отговорност носи потребителят, като времето за съхранение не трябва да надвишава 4 часа при 25 °С, на защитено от светлина място.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 25°C. Флаконът трябва да се държи в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне и разреждане: вж. раздел 6.3.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Прах в стъклен флакон (тип I), запечатан с тапа и алуминиева капачка.



6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Visudyne® се разтваря в 7 ml вода за инжекции, за да се получи 7.5 ml 2 mg/ml разтвор. Разтворът на Visudyne® е прозрачен и тъмно зелен. Препоръчва се разтворът да се контролира визуално за наличие на неразтворени частици и за промени в оцветяването преди приложение. За доза 6 mg/m² телесна повърхност (вж. раздел 4.2) се разрежда необходимото количество разтвор на Visudyne® в 5% декстроза за инжектиране до 30 ml. Да не се използва физиологичен разтвор (вж. раздел 6.2). Препоръчва се използването на стандартен инфузионен филтър с хидрофилни мембрани (като полиетерсулфон) с препоръчителен размер на порите, не по-малък от 1.2 µm.

Флаконът, както и всяко количество неизползван разтвор трябва да се изхвърли след еднократна употреба.

Ако се разлее разтвор, той трябва да бъде събран и избърсан с влажна кърпа. Трябва да се избягва досег с очите и кожата. Препоръчва се употребата на гумени ръкавици и защита на очите. Всички материали трябва да се изхвърлят по подходящ начин.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11
Младост 4, София 1715
Тел: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

20000754

10. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ

27 декември 2000

11. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

04.07.2005 г.

