

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VISUDYNE infüzyon solüsyonu için toz 15 mg

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Herbir flakon 15 mg verteporfin (etkin maddenin üretimi sırasında kullanılan “PPIX-DME” isimli madde domuz kanı kaynaklıdır) içerir.

Rekonstitüsyondan sonra 1 ml çözelti, 2 mg verteporfin içerir. 7,5 ml rekonstitüe çözelti 15 mg verteporfin içerir.

Yardımcı maddeler:

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 endikasyonlar

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'in 6 mg/m² 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 önce 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.)

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 atıldığı için verteporfine maruziyetin artması mümkündür. Hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda verteporfine maruziyette anlamlı bir artış olmaz (bkz. Bölüm 5.2.) ve dozda ayarlama yapmak gerekmez.

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

Pediyatrik popülasyon: VISUDYNE'in pediyatrik popülasyonda kullanımı araştırılmamıştır. VISUDYNE bu popülasyonda endike değildir.

Geriatrik 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 ($689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$ 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 anjiyografi ve fundus fotoğrafı kullanılarak tayin edilir. Büyütme gücü $2,4\text{-}2,6\times$ 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 bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2.).

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 dış 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. VISUDYNE uygulamasını takip eden 48 saat içerisinde pulse oksimetreler gibi ışık yayan tıbbi cihazların ışığına uzun süreli maruziyetten kaçınılmalıdır.

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. Verteporfin esas olarak safra (hepatik) yol ile elimine olduğu için verteporfine artan düzeyde maruziyet olasıdır.

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 izleyen tedavi için potansiyel risk ve fayda, tedaviyi uygulayan hekim tarafından dikkatle değerlendirilmelidir.

Ekstravazasyon

VISUDYNE’in ekstravazasyonu (çevre dokulara sızması) şiddetli ağrıya, enflamasyona, su toplamış kabarcık oluşumuna, şişkinlik ve enjeksiyon bölgesinde renk değişikliğine neden olabilir. Ağrının giderilmesi için analjezik tedavisi gerekebilir. Ekstravazasyonu takiben enjeksiyon bölgesinde lokalize (deri) nekroz da bildirilmiştir. Ekstravazasyon meydana gelirse infüzyon hemen durdurulmalıdır. Şişkinlik ve renk değişikliği kayboluncaya kadar etkilenen bölge parlak ışıktan korunmalıdır ve enjeksiyon bölgesine soğuk kompres yapılmalıdır.

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.

Hipersensitivite reaksiyonları

VISUDYNE infüzyonu ile ilişkili 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. Nadir durumlarda bu reaksiyonlar şiddetli olabilir ve potansiyel olarak nöbetler görülebilir. Hastalar, VISUDYNE infüzyonu süresince sıkı tıbbi gözetim altında tutulmalıdırlar.

VISUDYNE alan hastalarda anafilaktik reaksiyon vakaları gözlenmiştir. İnfüzyon sırasında ya da infüzyonu takiben bir anafilaktik reaksiyon ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon meydana gelirse, VISUDYNE uygulaması acilen kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Anestezi uygulanmış hastalarda kullanım

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

Diğer

Bu ürün verteporfin etkin maddesinde domuz kanı kaynaklı PPIX-DME içermektedir.

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, tiyazid diüretikleri ve griseofulvin) bir arada kullanımı fotosensitivite reaksiyonu potansiyelini artırabilir .

VISUDYNE'in ışığa duyarlılığa sebep olan diğer ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında dikkatli

olunmalıdır (bkz.Bölüm 4.4.).

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 süpürücüler (örn., dimetilsülfoksit [DMSO], format, mannitol veya alkol), verteporfin tarafından üretilen aktif oksijen türlerini baskılayabilir, bu da verteporfin aktivitesinde azalmaya neden olabilir.

Kan damarı oklüzyonunu antagonize eden ilaçlar

Kan damarı oklüzyonu, verteporfin aktivitesinin ana mekanizması olduğu için, vazodilatörler, pıhtılaşma ve trombosit agregasyonunu azaltan ajanların (örn., tromboksan A₂ 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)

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.). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. VISUDYNE kesinlikle gerekli olmadıkça (sadece faydasının fötusun karşı karşıya olduğu potansiyel riski göze alınır kıldığı) gebelik döneminde 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. Klinik olmayan çalışmalarda, fertilitede bozulma ve genotoksisite gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Klinik açıdan uygunluğu bilinmemektedir. Üreme çağındaki hastalar fertilite verilerinin bulunmadığı

konusunda bilgilendirilmeli ve VISUDYNE sadece bireysel riskler ve faydalar dikkate alındıktan sonra verilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

VISUDYNE'e karşı en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, ödem, inflamasyon, ekstremitasyon, 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 göre listelenmiştir:

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık.¹

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperkolesterolemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Bayılma, baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Hiperestezi

Bilinmiyor: Vazovagal reaksiyonlar¹

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme keskinliğinde şiddetli azalma²; 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, retina kanaması, vitröz kanama, retinal ödem.

Seyrek: Retinal iskemi (retinal ya da koroidal damar perfüzyon bozukluğu).

Bilinmiyor: Retinal pigment epitel yırtığı, maküler ödem.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Miyokardiyal enfarktüs³

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne (nefes darlığı)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Fotosensitivite reaksiyonları⁴

Yaygın olmayan: Kızarıklık, ürtiker, kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

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

Seyrek: Halsizlik¹

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde vezikül, enjeksiyon bölgesi nekrozu

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar

Yaygın: İnfüzyona bağlı göğüs ağrısı⁵, esas olarak sırt ağrısı şeklinde kendini gösteren infüzyona bağlı reaksiyon.^{5,6}

¹ VISUDYNE infüzyonu ile ilişkili 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. Nadir durumlarda bu reaksiyonlar şiddetli olabilir ve potansiyel olarak nöbetler görülebilir.

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 YBMD'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 miyokard enfarktüsü 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 uygulamalarının % 1'inden azında) oluşmuştur. Bölüm 4.4'te

verilen fotosensitiviteye karşı korunma talimatlarına uyularak bu reaksiyonlardan kaçınılmalıdır.

⁵Bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla pelvis, omuz kemeri ve göğüs kafesi gibi diğer bölgelere de yayılabilen, infüzyona bağlı göğüs ve sırt ağrısı.

⁶ 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 ortadan kalkmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Tıbbi ürünle doz aşımı, hastanın ışığa duyarlı olduğu sürenin uzaması ile sonuçlanabilir. Bu durumlarda, hasta direkt güneş ışığı veya parlak oda ışığına karşı cilt ve göz korumasını, verilen aşırı doz ile orantılı bir süre boyunca devam ettirmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojide kullanılan antineovasküler ajanlar

ATC kodu: S01LA01

Etki mekanizması:

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.

Verteporfin kullanımı sırasında oluşan PDT seçiciliği, lokal olarak ışığa maruz kalmanın yanı sıra koroidal yeni damarlanmanın endotelinde de görülen hızla çoğalan hücrelerin verteporfini seçici ve hızla içlerine almalarından kaynaklanır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Baskın klasik subfoveal KNV ile birlikte gözlenen yaşa bağlı makula dejenerasyonu:

VISUDYNE (BPD OCR 002 A ve B veya Fotodinamik Tedavi [TAB] ile Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisi) iki randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli çalışmada araştırılmıştır. Çalışmada toplam 609 hasta yer almıştır. (402 VISUDYNE, 207 plasebo).

Burada amaç, YBMD'ye bağlı subfoveal koroidal neovaskülarizasyonu (KNV) olan hastalarda görme keskinliği azalmasının sınırlandırılmasında verteporfin ile fotodinamik tedavinin (PDT) uzun vadeli etkililik ve güvenliliğinin gösterilmesidir.

Birincil etkililik değişkeni, tedaviye yanıt veren hasta oranıdır (başlangıca kıyasla 12nci ayda görme keskinliğinde 15 harften (3 satıra eşdeğer) daha az kayıp (ETDRS tablosuyla yapılan ölçüme göre) saptanmasıyla tarif edilmiştir).

Tedavi için şu dahil edilme kriterleri dikkate alınmıştır: 50 yaş üzerindeki hastalar, YBMD'ye bağlı KNV varlığı, KNV'de klasik lezyon bileşenlerinin varlığı (anjyografide keskin sınırlı floresan alanı olarak tanımlanır), subfoveal yerleşimli KNV (foveal avasküler bölgenin geometrik merkezini içeren), toplam lezyon alanının \geq % 50'si klasik ve gizli KNV alanı, tüm lezyonun en büyük doğrusal boyutu \leq 9 Maküler Fotokoagülasyon Çalışması (MPS) disk alanı ve tedavi edilen gözde 43 ve 73 harf arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (yani, yaklaşık 20/40 ve 20/200). Gizli KNV lezyonlarının varlığına (anjyogramda iyi sınırlı olmayan floresan) izin verilmiştir.

Bulgular 12. ayda VISUDYNE'in tedaviye yanıt veren hasta oranı açısından plasebodan istatistiksel olarak üstün olduğunu göstermektedir. Çalışmalar tedavi grupları arasında % 15 oranında bir farklılık olduğunu göstermiştir (plasebo ile tedavi edilen hastalar için % 46 ile karşılaştırıldığında VISUDYNE ile tedavi edilen hastalar için % 61, $p < 0,001$, ITT analizi). Tedavi grupları arasındaki bu % 15'lik fark 24. ayda teyit edilmiştir (% 38 plaseboya karşı % 53 VISUDYNE, $p < 0,001$).

Ağırlıklı olarak klasik KNV alt grubunu oluşturan hastalar (N=243; VISUDYNE=159, plasebo=84) tedaviden daha fazla yarar sağlamışlardır. 12 ayın sonunda gruplar arasında tedaviden yararlanma oranı VISUDYNE lehine % 28 daha yüksek bulunmuştur (VISUDYNE kullanan hastalarda % 67, plasebo kullanan hastalarda % 39, $p > 0,001$); bu fayda 24 ayda korunmaya devam etmiştir (% 59'a karşılık % 31, $p > 0,001$).

TAP uzatılması ile ilişkili olarak:

24. aydan itibaren takip edilen ve kontrolsüz, açık etiketli VISUDYNE tedavisi ile gerektiğçe tedavi gören hastalarda uzun vadeli uzatma verileri 24 aylık görme sonuçlarının 60 aya kadar korunabileceğini düşündürmektedir.

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 gizli lezyonlarla seyreden yaşa bağlı makula dejenerasyonu

Ürünün gizli subfoveal KNV'si olan ve yakın geçmişte ya da güncel hastalık belirtisi olan YBMD tanılı hastalardaki faydası tutarlı olarak gösterilememiştir.

Gizli subfoveal KNV (klasik olmayan tip) ile karakterize YBMD'li hastalarda iki randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli, 24 aylık çalışma (BPD OCR 003 AMD veya Fotodinamik Tedavide Verteporfin-AMD [VIP-AMD] ve BPD OCR 013 veya Gizli Koroid Neovaskülarizasyonunda VISUDYNE [VIO]) gerçekleştirilmiştir.

VIO çalışması gizli KNV'li (klasik olmayan tip), görme keskinliği skoru 73-34 harf olan (20/40-20/200) hastaları içermiş olup, çalışmaya katılabilmeleri için >4 MPS disk alanlarına sahip hastaların başlangıç görme keskinliğinin <65 harf ($<20/50$) olması gerekmiştir. Bu çalışmaya 364 hasta (244 verteporfin, 120 plasebo) dahil edilmiştir. Birincil etkililik parametresi TAP çalışmasındakine benzerdir. Bu çalışmada ek olarak 24 ay sonlanım noktası olarak tanımlanmıştır (yukarıya bakınız). Bir diğer etkililik parametresi de tanımlanmıştır: 12 ve 24. aylarda başlangıca kıyasla 30 harften az (6 satıra eşdeğer) görme keskinliği kaybı olan hasta oranı. Çalışmada 12. ayda (15 harf yanıt veren oranı % 55'e karşı % 62,7, $p = 0,150$; 30 harf yanıt veren oranı % 83,3'e karşı % 84,0, $p = 0,868$) veya 24. ayda (15 harf yanıt veren

oranı % 47,5'e karşı % 53,3, $p=0,300$; 30 harf yanıt veren oranı % 75'e karşı % 77,5, $p=0,602$) birincil etkililik parametresine ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edilmemiştir. Plasebo kullananlara kıyasla VISUDYNE kullanan hastaların daha fazlasında advers olaylar (% 81,7'ye karşı % 88,1), ilişkili advers olaylar (% 7,5'e karşı % 23), bırakmaya yol açan advers olaylar (% 3,3'e karşı % 11,9) ve ölüme yol açan olaylar ($n=1$ [% 0,8]'e karşı $n=10$ [% 4,1]) saptanmıştır. Hiçbir ölüm tedaviyle ilişkili bulunmamıştır. VIP-AMD'ye gizli subfoveal KNV'li (klasik olmayan tip), görme keskinliği skoru >50 harf (20/100) olan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda görme keskinliği skoru >70 harf olan (20/40) klasik KNV'li hastalar da yer almıştır. Bu çalışmaya 339 hasta (225 verteporfin, 114 plasebo) dahil edilmiştir. Etkililik parametresi TAP ve VIO'daki ile aynıdır (yukarıya bakınız). Çalışmanın 12. ayında birincil etkililik parametresine ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bulgular görülmemiştir (yanıt veren oranı % 45,6'ya karşı % 49,3, $p=0,517$). 24. ayda plaseboya kıyasla VISUDYNE lehine % 12,9'luk istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (% 33,3'e karşı % 46,2, $p=0,023$). Gizli klasik olmayan lezyonları olan bir hasta grubunda ($n=258$) plaseboya kıyasla VISUDYNE lehine % 13,7'lik istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (% 31,5'e karşı % 45,2, $p=0,032$). Plasebo alanlara kıyasla VISUDYNE alan hastaların daha yüksek bir oranında advers olaylar (% 82,5'e karşı % 89,3), ilişkili advers olaylar (% 18,4'e karşı % 42,7) ve tedaviyi bırakmaya yol açan olaylar (% 0,9'a karşı % 6,2) saptanmıştır. VISUDYNE alan hastaların daha düşük bir oranında ölüme yol açan advers olay saptanmıştır ($n=3$ [% 2,6]'ya karşı $n=4$ [% 1,8]) ve hiçbir ölüm tedaviyle ilişkili bulunmamıştır.

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 YBMD çalışmalarındaki ile aynıdır.

12. ayda, birincil etkililik sonlanım noktası için VISUDYNE'e ilişkin bir fayda gözlenmiştir (3 satırdan az görme keskinliği kaybı bulunan hasta yüzdesi) – plasebo için % 67'ye karşı VISUDYNE için % 86, $p=0,011$. 1,5 satırdan az kaybı olan hasta yüzdesi VISUDYNE için % 72 ve plasebo için % 44'dür ($p=0,003$).

24. ayda, % 72 plasebo hastasına karşı % 79 VISUDYNE hastası 3 satırdan az görme keskinliği kaybı yaşamıştır ($p=0,38$). 1,5 satırdan az kayıp yaşayan hasta yüzdesi VISUDYNE için % 64 ve plasebo için % 49'dur ($p=0,106$).

Bu da klinik faydanın zaman içerisinde azalabileceğini göstermektedir.

VIP-PM uzatmasına ilişkin olarak:

24. aydan itibaren takip edilen ve kontrolsüz, açık etiketli VISUDYNE tedavisi ile gerektiğçe tedavi gören hastalarda uzun vadeli uzatma verileri 24 aylık görme sonuçlarının 60 aya kadar korunabileceğini düşündürmektedir.

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 yürütülmüştür. Çalışmada toplam 26 hasta VISUDYNE ile tedavi edilmiştir. Pozoloji ve tedavi tekrarları YBMD çalışmaları ile aynıdır. VISUDYNE tedavisinden sonra 24 aylık takip

sırasında hastaların % 46'sında başlangıca göre görme keskinliği skorlarında 7 ya da daha fazla harf kazanımı ve hastaların % 36'sında 15 ya da daha fazla harf kazanımı görülmüştür.

24. aydan itibaren takip edilen ve kontrolsüz, açık etiketli bir uzatma çalışmasında 24. ayda elde edilen görme sonuçlarının 48. aya kadar sürdürülebileceğine işaret etmektedir.

VOH çalışmasında olası oküler histoplazmosiste, yıl başına ortalama tedavi sayısı tanı konduktan 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 bu nedenle farmakokinetik açıdan her iki izomer birlikte verteporfin olarak kabul edilmektedir.

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Hedef popülasyonda 6 ve 12 mg/m² vücut yüzeyi alanı dozda 10 dakika süreli infüzyonundan sonra C_{max} sırasıyla yaklaşık olarak 1,5 ve 3,5 mikrogram/mL'dir. 3-14 mg/m² doz aralığında 10 dakika süreli infüzyonun ardından kararlı durumda dağılım hacmi yaklaşık 0,60 L/kg ve klirens yaklaşık 101 ml/sa/kg olarak bildirilmiştir. Herbir VISUDYNE dozu uygulaması için, C_{max} plazma konsantrasyonlarında (infüzyonun tamamlanmasından hemen sonra) ve ışık uygulama zamanında bireyler arası maksimum 2 katı bir değişkenlik bulunmuştur.

Tam insan kanında verteporfinin % 90'ı plazmaya bağlı taşınırken, % 10'u kan hücreleri ile bağlanır ve bunun çok küçük bir miktarı membrana bağlanır.

Hedeflenen dozda, farmakokinetik parametreleri cinsiyetten anlamlı olarak etkilenmez.

İnsan plazmasında verteporfinin % 90'ı plazma lipoprotein fraksiyonlarına, yaklaşık % 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 (verteporfin maruziyetinin % 5-10'u olup, ilacın büyük kısmının değişmeden atıldığını gösterir). *In vitro* çalışmalar sitokrom P450 enzimleri tarafından gerçekleştirilen oksidatif metabolizmanın önemli bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir.

Eliminasyon:

İntravenöz infüzyonu takiben, verteporfin yaklaşık 5-6 saatlik bir terminal eliminasyon yarılanma ömrü ile bi-eksponansiyel eliminasyon sergiler.

Verteporfin ve BPD-DA'nın insanda idrar ile birlikte atılımının % 1'den az olması, safra ile atılımını düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Maruziyet süresi ve maksimum plazma konsantrasyonu 6 ve 20 mg/m² arasındaki doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatric popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Verteporfinin C_{maks} ve EAA değerleri yaşlılarda, genç sağlıklı gönüllüler ve hastalarda gözlenenenden daha yüksektir (6 mg/m² önerilen doz için % 26) ve daha fazla maruziyete neden olabilir. Hedef popülasyonda risk/fayda değerlendirmesi olumlu bulunduğu için, yaşa bağlı bu farklılığın klinik olarak anlamı bulunmamaktadır.

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

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda verteporfinin farmakokinetiğine ilişkin herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Verteporfinin ve metabolitinin böbrek yoluyla atılımı minimal düzeydedir (verteporfin dozunun <0% 1'i) ve bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda verteporfin maruziyetinde klinik olarak anlamlı değişiklikler olası değildir.

Etnik gruplar / ırklar: Verteporfinin farmakokinetiğinin, sağlıklı beyaz ırk ile Japon erkeklerde, 10 dakika süreli infüzyon şeklinde uygulanan 6 mg/m² 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, ışısız ortamda çoklu dozlarından sonra gözlenen toksisite başlıca hematopoietik sistem üzerindeki etkiler ile ilişkili bulunmuştur. Bu etkilerin boyutu ve şiddeti tüm çalışmalarda tutarlı olmuş, ilaç dozu ve uygulama süresine bağlı olduğu belirlenmiştir.

Oftalmik toksisite

Sağlıklı tavşan ve maymunlarda, özellikle retinada/koroidde olmak üzere, oküler toksisite düzeyleri tıbbi ürün dozu, ışık dozu ve ışık tedavisinin süresi ile korelasyon göstermiştir. Sağlıklı köpeklerde intravenöz verteporfin ve gözün ortam ışığına maruz bırakılması ile yürütülen bir retina toksisitesi çalışmasında, tedavi ile ilişkili bir oküler toksisite belirlenmemiştir.

Üreme toksisitesi

Gebe sıçanlarda 10 mg/kg/gün (dişi sıçanlarda EAA_{inf} temel alınarak 6 mg/m² ile insan maruziyetinin yaklaşık 40 katı) intravenöz verteporfin dozu, anoftalmi/ mikroftalmi insidansında artış ve 25 mg/kg/gün (dişi sıçanlarda EAA_{inf} temel alınarak 6 mg/m² ile insan maruziyetinin yaklaşık 125 katı) dozu, eğrilmiş kaburga ve anoftalmi/ mikroftalmi insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Tavşanlarda 10 mg/kg/güne (vücut yüzey alanı

bazında 6 mg/m² maruziyette -insan maruziyetinin yaklaşık 20 katı-) kadar olan dozlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 10 mg/kg/güne (erkek ve dişi sıçanlarda EAA_{inf} temel alınarak 6 mg/m² maruziyette -insan maruziyetinin sırasıyla yaklaşık 60 ve 40 katı-) kadar olan intravenöz verteporfin dozlarının ardından erkek ya da dişi fertilitesinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Karsinojenite

Verteporfinin karsinojenik potansiyelini değerlendirme amaçlı herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Mutajenite

Verteporfin, ışık varlığında ya da yokluğunda standart genotoksisite testlerinde genotoksik etkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, fotodinamik tedavi (PDT) reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükler ve bu durumun, kromozom anomalileri, kardeş kromatid değişiklikleri (SCE) ve mutasyonlar ile sonuçlanabilecek DNA zincir kırıkları, alkali-labil bölgeler, DNA'da bozunma ve DNA-protein çapraz bağlanması oluşumunu içeren DNA hasarına neden olabileceği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (inek sütü kaynaklıdır)

Dimiristol fosfatidilkolin

Yumurta fosfatidilgliserolü (tavuk yumurtası kaynaklıdır)

L-askorbik asit-6-palmitat

Bütillenmiş hidroksitoluen (E321)

6.2. Geçimsizlikler

VISUDYNE serum fizyolojik çözeltilerinde presipite olur. Normal serum fizyolojik çözeltileri ve diğer parenteral çözeltiler kullanılmamalıdır. Geçimlilik çalışmalarının mevcut olmadığı durumda, VISUDYNE bölüm 6.6'da belirtilenler hariçindeki ilaçlar ile 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 değerlendirildiğinde, 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

Ağızı bakalit kapaklı kauçuk tıpalı, metal kapşonlu renksiz cam flakon

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

VISUDYNE 2 mg/ml dozda 7,5 ml solüsyon elde etmek için 7 ml enjeksiyonluk suda rekonstitüe edilir. Rekonstitüe VISUDYNE çözeltisinin uygulanmadan önce partiküllü maddeler ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmesi önerilir. 6 mg/m² 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.).

Flakon ve rekonstitüe çözeltinin kullanılmayan kısmı tek kullanımdan sonra atılmalıdır.

Por büyüklüğü 1,2 mikrometre'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 Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/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