ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 l'elenco completo degli 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:
- adulti affetti da degenerazione maculare essudativa (umida) legata all'età (AMD) con neovascolarizzazione coroideale subfoveale prevalentemente classica (CNV) o
- adulti affetti da neovascolarizzazione coroideale subfoveale secondaria a miopia patologica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Visudyne deve essere somministrato solo da oculisti esperti nella gestione di pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età o da miopia patologica.

Posologia

Adulti, inclusi gli anziani (≥65 anni)
La terapia fotodinamica con Visudyne (PDT) 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/m^2 di superficie corporea, diluito in 30 ml di soluzione per infusione (vedere paragrafo 6.6).

la seconda fase prevede una fotoattivazione di Visudyne 15 minuti dopo l'inizio dell'infusione (vedere "Modo di somministrazione").

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.

Trattamento del secondo occhio con Visudyne
Non ci sono dati clinici a supporto del trattamento concomitante del secondo occhio. Comunque, se il trattamento del secondo occhio è ritenuto necessario, la luce deve essere applicata al secondo occhio immediatamente dopo l'applicazione al primo ma non più tardi di 20 minuti dopo l'inizio dell'infusione.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Compromissione epatica
La terapia con Visudyne deve essere attentamente considerata nei pazienti con moderata compromissione epatica o ostruzione biliare. Non ci sono esperienze disponibili in questi pazienti. Dal momento che la verteporfina è escreta principalmente attraverso la via biliare (epatica), è possibile un aumento dell'esposizione alla verteporfina. L'esposizione alla verteporfina non è significativamente aumentata nei pazienti con una lieve compromissione epatica (vedere "Biotrasformazione" ed "Eliminazione" nel paragrafo 5.2) e non richiede un aggiustamento della dose.

Visudyne è controindicato nei pazienti con una grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale
Visudyne non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale. Comunque le caratteristiche farmacologiche non indicano nessun bisogno di aggiustare la dose (vedere "Biotrasformazione" ed "Eliminazione" nel paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Visudyne nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Visudyne non è indicato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è da intendersi solo per infusione endovenosa.

Per la fotoattivazione di Visudyne, si usa 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. Si raccomanda un'intensità della luce pari a 600 mW/cm^2, per un periodo di 83 secondi per l'erogazione di una quantità di luce pari a 50 J/cm^2.

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 6.400 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.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Visudyne è controindicato anche in pazienti affetti da porfiria e in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere "Compromissione epatica" nel paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fotosensibilità ed esposizione alla luce

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 alla 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 medicinale attraverso la pelle grazie ad un processo chiamato "fotoscolorimento".

Uso nei pazienti con compromissione epatica moderata o ostruzione biliare

Il medicinale non deve essere somministrato in pazienti con compromissione epatica moderata o ostruzione biliare, dal momento che non esistono sufficienti prove cliniche sull'uso del medicinale in questi pazienti. Dal momento che la verteporfina è escreta principalmente attraverso la via biliare (epatica), è possibile un aumento dell'esposizione alla verteporfina.

Rischio di una grave riduzione dell'acuità visiva

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

Stravaso della soluzione per infusione

Uno stravaso 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. E' stata riportata anche la necrosi localizzata (pelle) nel sito di iniezione a seguito di stravaso. Se si dovesse verificare uno stravaso durante l'infusione, si deve 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 stravasi, si deve istituire una linea endovenosa 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.

Reazioni di ipersensibilità

Sono stati riportati dolore toracico, reazioni vasovagali e reazioni di ipersensibilità correlati all'infusione di Visudyne. Le reazioni vasovagali e di ipersensibilità sono associate con sintomi generali, come sincope, sudorazione, vertigini, rash cutaneo, dispnea, rossore, variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. In rare occasioni queste reazioni possono essere gravi e potenzialmente comprendere convulsioni. I pazienti dovrebbero essere tenuti sotto controllo medico durante l'infusione con Visudyne.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Anestesia

Non ci sono dati clinici sull'uso di Visudyne in pazienti anestetizzati. Nei maiali anestetizzati o sedati, cui era stata somministrata una dose di Visudyne 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*. Negli studi clinici è stata riportata un'attivazione del complemento clinicamente non rilevante ma reazioni anafilattiche sono state osservate nel periodo post-marketing. Durante l'infusione di Visudyne i pazienti devono essere monitorati e si devono prendere delle precauzioni se il trattamento con il Visudyne richiedesse un'anestesia generale.

Altro

Visudyne contiene piccole quantità idrossitoluene butilato (E321), che può essere irritante per gli occhi, pelle e mucose. Quindi nel caso di contatto diretto si deve lavare accuratamente con acqua.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione nell'uomo.

Altri agenti fotosensibilizzanti

L'uso concomitante di altri medicinali fotosensibilizzanti (ad es. tetracicline, sulfonammidi, fenotiazine, sulfonilurea, medicinali ipoglicemizzanti, diuretici tiazidici e griseofulvina) potrebbe aumentare la reazione di fotosensibilizzazione. Si deve quindi usare cautela nell'uso concomitante di Visudyne con altri medicinali fotosensibilizzanti (vedere "Fotosensibilità e esposizione alla luce" nel paragrafo 4.4).

Agenti che aumentano l'assorbimento della verteporfina nell'endotelio vascolare

Agenti come calcio antagonisti, polimixina B e radioterapia sono noti per alterare l'endotelio vascolare. Sulla base dei dati teorici e in mancanza di evidenze cliniche questi agenti possono causare un aumento dell'assorbimento tissutale della verteporfina quando utilizzati in associazione.

Neutralizzatori dei radicali liberi

Sebbene non ci sia un'evidenza clinica, dati teorici suggeriscono che antiossidanti (ad esempio beta-carotene) o medicinali che eliminano i radicali liberi (ad esempio dimetilsolfossido (DMSO), formiato, mannitolo o alcol) possono disattivare l'ossigeno attivo generato dalla verteporfina, causando una diminuzione dell'attività della verteporfina.

Medicinali che antagonizzano l'occlusione dei vasi sanguigni

Dal momento che l'occlusione dei vasi sanguigni è il meccanismo d'azione predominante della verteporfina, c'è una teorica possibilità che agenti come vasodilatatori e quelli che diminuiscono la coagulazione e l'aggregazione piastrinica (ad esempio inibitori della trombossano A2) possano contrastare l'azione della verteporfina.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici per la verteporfina relativi a gravidanze esposte. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva 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

La verteporfina e il suo metabolita diacido sono stati trovati nel latte umano in basse quantità. Se ne sconsiglia perciò l'uso durante l'allattamento, oppure l'allattamento deve essere interrotto per le 48 ore successive alla somministrazione.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità umana per la verteporfina. In studi preclinici non sono stati osservati effetti dannosi sulla fertilità e sulla genotossicità (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica non è conosciuta. I pazienti in età riproduttiva devono essere avvisati della mancanza di dati sulla fertilità e Visudyne deve essere usato solo dopo una valutazione individuale dei rischi e benefici.

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

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 macchinari. I pazienti non devono guidare veicoli né usare macchinari per tutto il tempo per cui questi sintomi persistono.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse sono state da lievi a moderate e di natura transitoria. Gli eventi avversi riportati nei pazienti con miopia patologica sono stati simili a quelli riportati nei pazienti con AMD.

Le reazioni avverse con Visudyne (verteporfina per infusione) più frequentemente riportate sono reazioni nel sito di iniezione (comprendenti dolore, edema, infiammazione, stravaso, rash cutaneo, emorragie, modifiche della pigmentazione cutanea) e una compromissione visiva (comprendente visione offuscata, sfuocata, fotopsie, riduzione dell'acuità visiva e difetti nel campo visivo,comprendenti scotoma e macchie nere).

Le seguenti reazioni avverse sono considerate potenzialmente correlate alla terapia con Visudyne. Le reazioni avverse sono elencate per sistemi e organi e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità[1].
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipercolesterolemia.
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Sincope, cefalea, vertigini[1].
Non comune	Iperestesia.
Non nota	Reazioni vasovagali[1].

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie dell'occhio	
Comune	Grave riduzione dell'acuità visiva[2], disfunzioni visive come riduzione dell'acuità, visione offuscata, sfuocata o fotopsie, difetti nel campo visivo come scotoma, aloni grigi o scuri, scotoma e macchie nere.
Non comune	Distacco retinico, emorragie retiniche, emorragia vitreale, edema retinico.
Raro	Ischemia retinica, (mancata perfusione dei vasi retinici o coroideali).
Non nota	Rottura dell'epitelio pigmentato retinico, edema maculare.
Patologie cardiache	
Non nota	Infarto del miocardio[3].
Patologie vascolari	
Non comune	Ipertensione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea[1].
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Reazioni di fotosensibilità[4].
Non comune	Rash, orticaria, prurito[1]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Dolore nel sito di iniezione, edema nel sito di iniezione, infiammazione nel sito di iniezione, stravaso nel sito di iniezione, astenia.
Non comune	Ipersensibilità nel sito di iniezione, emorragia nel sito di iniezione, modificazione pigmentazione cutanea nel sito di iniezione, febbre, dolore.
Raro	Malessere[1].
Non nota	Vesciche nel sito di iniezione, necrosi nel sito di iniezione.
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune	Dolore al petto correlato all'infusione[5], reazione correlata all'infusione principalmente manifestata come dolore alla schiena[5, 6].

[1] Sono state riportate reazioni vasovagali e reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione di Visudyne. I sintomi generali includono mal di testa, malessere, sincope, sudorazione, vertigini, rash cutaneo, orticaria, prurito, dispnea, arrossamento e variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. In rare occasioni queste reazioni possono essere gravi e potenzialmente comprendere convulsioni.

[2] In studi clinici di fase III controllati con placebo è stata riportata una grave diminuzione dell'acuità visiva, pari a 4 linee o più, entro 7 giorni dal trattamento, nel 2,1 % dei pazienti trattati con verteporfina e in meno dell'1 % dei pazienti in studi clinici non controllati. La reazione si è verificata principalmente in pazienti con CNV solo occulte (4.9 %) o minimamente classiche in pazienti con AMD, mentre non è stato osservata nei pazienti trattati con placebo. Un recupero parziale della vista è stato osservato in alcuni pazienti.

[3] E' stato riportato infarto del miocardio, talvolta entro 48 ore dopo l'infusione, in particolare in pazienti con anamnesi di disturbi cardiovascolari.

[4] Le reazioni di fotosensibilità (nel 2.2 % dei pazienti 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 con Visudyne. Tali reazioni possono essere evitate seguendo le istruzioni per la protezione dalla fotosensibilità riportate nel paragrafo 4.4.

[5] Il dolore alla schiena e al petto correlato all'infusione può irradiarsi ad altre zone, che includono ma non si limitano alla pelvi, le scapole o il torace.

[6] La più alta incidenza del dolore alla schiena durante l'infusione osservata nel gruppo del Visudyne non è stata associata a nessuna evidenza di emolisi o di reazione allergica e di solito scompare alla fine dell'infusione.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio del medicinale 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 del medicinale può comportare un prolungamento del periodo durante il quale il paziente rimane fotosensibile. In questi casi il paziente deve 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: Oftalmologici, Agenti anti-neovascolarizzazione, codice ATC: S01LA01

Meccanismo d'azione

La verteporfina, 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 medicinale attivato dalla luce (agente fotosensibilizzante).

Di per sé la dose clinica consigliata di verteporfina 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 causa un danno alle strutture biologiche nel range di diffusione, determinando una vaso-occlusione locale, danno cellulare e, in alcune condizioni, la morte della cellula.

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

Sicurezza ed efficacia clinica

Degenerazione maculare legata all'età 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 o Trattamento della Degenerazione Maculare Senile con Terapia Fotodinamica [TAP]). 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 con verteporfina nel limitare la diminuzione di acuità visiva in pazienti con neovascolarizzazione subfoveale coroideale dovuta a degenerazione maculare correlata all'età.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 AMD, presenza di lesioni da CNV con componente classica (definite come aree ben delineate nel fluorangiogramma), CNV subfoveale (incluso il centro geometrico della zona foveale avascolare) classica più occulta ≥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, analisi ITT). Questa differenza del 15 % tra i gruppi di trattamento è stata confermata 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 mese 24 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 legata all'età con lesioni occulte senza componente classica

Il beneficio del prodotto in pazienti con AMD con CNV subfoveale occulta con evidenza di progressione della patologia recente o in atto non è stato chiaramente dimostrato.

Due studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, multicentrici della durata di 24-mesi (BPD OCR 003 AMD o Terapia Fotodinamica con Verteporfina-AMD [VIP-AMD], e BPD OCR 013, o Visudyne nella Neovascolarizzazione Coroideale Occulta [VIO]), sono stati effettuati in pazienti affetti da AMD con CNV subfoveale occulta senza componente classica.

Lo studio VIO includeva pazienti con CNV occulta senza componente classica con un'acuità visiva di 73-34 lettere (20/40-20/200), e pazienti con lesioni >4 aree del disco MPS con un'acuità visiva al baseline <65 lettere (<20/50). In questo studio sono stati arruolati 364 pazienti (244 verteporfina, 120 placebo). Il parametro di efficacia primaria era lo stesso che in TAP (vedere sopra), con un endpoint addizionale definito al mese 24. E' stato definito anche un altro parametro di efficacia: la proporzione dei pazienti che avevano perso meno di 30 lettere (equivalente a 6 linee) di acuità visiva al mese 12 e al mese 24 rispetto al baseline. Lo studio non ha mostrato risultati statisticamente significativi per il parametro di efficacia primaria al mese 12 (una percentuale di responder con 15-lettere del 62,7 % verso il 55,0 %, p=0,150; percentuale di responder con 30-lettere dell'84,0 % verso 83,3 %, p=0,868) o al mese 24 (percentuale di responder con 15-lettere del 53,3 % verso il 47,5 %,

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

p=0,300; percentuale di responder con 30-lettere del 77,5 % verso 75,0 %, p=0,602). Una percentuale più alta di pazienti che avevano ricevuto il Visudyne, rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo, aveva manifestato eventi avversi (88,1 % verso 81,7 %), eventi avversi correlati (23,0 % verso 7,5 %), eventi che avevano portato all'interruzione del trattamento (11,9 % verso 3,3 %) ed eventi tali da condurre alla morte (n=10 [4,1 %] verso n=1 [0,8 %]). La morte non è stata correlata al trattamento.

Lo studio VIP-AMD includeva pazienti con CNV subfoveale occulta senza componente classica con un'acuità visiva >50 lettere (20/100). Questo studio includeva anche pazienti con CNV con componente classica con un'acuità visiva >70 lettere (20/40). In questo studio sono stati arruolati 339 pazienti (225 verteporfina e 114 placebo). I parametri di efficacia sono stati gli stessi di quelli considerati negli studi TAP e VIO (vedere sopra). Dopo 12 mesi, non si è osservato alcun risultato statisticamente significativo per la variabile di efficacia primaria (percentuale di responder 49,3 % verso il 45,6 %, p=0,517). Dopo 24 mesi, è stata osservata una differenza significativa del 12,9 % a favore del Visudyne rispetto al placebo (46,2 % verso 33,3 %, p=0,023). Un gruppo di pazienti affetti da lesioni occulte senza componente classica (n=258) ha manifestato una differenza statisticamente significativa del 13,7 % a favore di Visudyne rispetto al placebo (45,2 % verso 31,5 %, p=0,032). Una percentuale più alta di pazienti che avevano ricevuto il Visudyne, rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo, aveva manifestato eventi avversi (89,3 % verso 82,5 %), eventi avversi correlati (42,7 % verso 18,4 %) ed eventi che avevano portato all'interruzione del trattamento (6,2 % verso 0,9 %). Una minore percentuale di pazienti trattati con Visudyne aveva manifestato eventi tali da condurre alla morte (n=4 [1,8 %] verso n=3 [2,6 %]); la morte non è stata correlata al trattamento.

Miopia patologica

E' stato effettuato uno studio clinico (BPD OCR 003 PM [VIP-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 Visudyne, 39 placebo). La posologia e i ritrattamenti sono stati gli stessi dei pazienti affetti da AMD.

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) 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 conVisudyne 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 sono state riscontrate ulteriori questioni di sicurezza.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Entrambi i regioisomeri della verteporfina possiedono proprietà farmacocinetiche simili per quanto riguarda distribuzione ed eliminazione e pertanto, dal punto di vista farmacocinetico, vengono considerati verteprofina nel suo complesso.

Distribuzione

Il valore di C_{max} dopo un'infusione di 10-minuti di 6 e 12 mg/m^2 di superficie corporea nella popolazione campione è approssimativamente rispettivamente pari a 1,5 e 3,5 µg/ml. In seguito ad un'infusione di 10-minuti nell'intervallo di dosi 3-14 mg/m^2 sono stati riportati un volume di distribuzione di circa 0,60 l/kg allo steady state ed una clearance di circa 101 ml/h/kg. 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.

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.

Biotrasformazione

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 principio attivo venga eliminato immodificato). Studi *in vitro* non hanno dimostrato alcun significativo interessamento del metabolismo ossidativo da parte degli enzimi del citocromo P450.

Eliminazione

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

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

Linearità/Non linearità

L'entità dell'esposizione e la concentrazione plasmatica massima sono proporzionali alla dose tra 6 e 20 mg/m^2.

Popolazioni speciali

Anziani (65 anni ed oltre)
Anche se i valori medi di C_{max} e AUC nei pazienti anziani che hanno ricevuto verteporfina sono più alti che in giovani volontari sani, queste differenze non sono considerate essere clinicamente significative.

Compromissione epatica
In uno studio in pazienti con lieve compromissione epatica (definita come presenza di due test di funzionalità epatica anormali al momento dell'arruolamento), l'AUC e la C_{max} non erano significativamente diverse dal gruppo di controllo. L'emivita era comunque significativamente aumentata, del 20% circa.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Compromissione renale
Non vengono segnalati studi sulla farmacocinetica della verteporfina in pazienti con compromissione renale. L'escrezione renale della verteporfina e del suo metabolita è minima (<1% della dose di verteporfina), pertanto sono improbabili variazioni clinicamente significative dell'esposizione della verteporfina nei pazienti con compromissione renale.

Gruppi etnici/razze
E' stato riportato che la farmacocinetica della verteporfina è simile in uomini sani caucasici e giapponesi, dopo un'infusione di 10-minuti di una dose di 6 mg/m^2.

Effetti del sesso
Alla dose prevista, i parametri farmacocinetici non sono significativamente influenzati dal sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose singola e ripetuta

La tossicità acuta e fotodipendente della verteporfina era caratterizzata da un danno tissutale profondo localizzato, dipendente dalla dose, come conseguenza dell'effetto farmacologico della PDT con verteporfina. La tossicità osservata in seguito alla somministrazione di dosi multiple di verteporfina senza luce era associata principalmente ad effetti sul sistema ematopoietico. L'estensione e la gravità di questi effetti erano coerenti in tutti gli studi e dipendevano dalla dose del medicinale e dalla durata della posologia.

Tossicità oculare

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

Tossicità riproduttiva

In ratte gravide, dosi endovena di 10 mg/kg/die di verteporfina (circa 40 volte l'esposizione umana a 6 mg/m^2 in base all'AUC_{inf} in ratte femmine) sono state associate ad una maggiore incidenza di anoftalmia/macroftalmia e dosi di 25 mg/kg/die (circa 125 volte l'esposizione umana a 6 mg/m^2 in base all'AUC_{inf} in ratte femmine) sono state associate ad una maggiore incidenza di costole ondulate e anoftalmia/macroftalmia. Non si riscontravano effetti teratogenici nei conigli a dosi fino a 10 mg/kg/die (circa 20 volte l'esposizione umana a 6 mg/m^2 in base alla superficie corporea).

Non si sono osservati effetti sulla fertilità di ratti maschi e femmine in seguito alla somministrazione di dosi endovena fino a 10 mg/kg/die di verteporfina (rispettivamente circa 60 e 40 volte l'esposizione umana a 6 mg/m^2 in base all'AUC_{inf} in ratti maschi e femmine).

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale carcinogenico della verteporfina.

Mutagenicità

La verteporfina non si è rivelata genotossica in assenza o presenza di luce nelle solite batterie di test genotossici. Tuttavia, la terapia fotodinamica (PDT) induce la formazione di specie reattive di ossigeno e ciò è stato riportato provocare danni al DNA comprese interruzioni dei filamenti di DNA, siti labili agli alcali, degradazione del DNA e legami incrociati delle proteine del DNA che possono originare aberrazioni cromosomiche, scambi tra cromatidi fratelli (SCE) e mutazioni. Non è noto come il potenziale di danni al DNA con agenti PDT si traduca in rischio per l'uomo.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Fosfatidilglicerolo d'uovo
Dimiristoil fosfatidilcolina
Palmitato di ascorbile
Idrossitoluene butilato (E321)

6.2 Incompatibilità

Visudyne precipita nella soluzione di sodio cloruro. Non utilizzare le comuni soluzioni di sodio cloruro o parenterali.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di 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 medicinale deve essere usato immediatamente. In caso contrario il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso, sono sotto la responsabilità dell'operatore che deve normalmente usarlo al massimo entro 4 ore, tenendolo al di sotto dei 25°C ed al buio.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 mg di polvere per soluzione per infusione in flaconcino di vetro (tipo I) monouso, sigillato con tappo di gomma bromobutilica e capsula di chiusura in alluminio con linguetta a strappo.

La confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento 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 destrosio 50 mg/ml (5 %) soluzione per infusione fino a raggiungere un volume finale di 30 ml per ottenere una dose di 6 mg/m^2 di superficie corporea (vedere paragrafo 4.2). Non usare una soluzione di sodio cloruro (vedere paragrafo 6.2). Si raccomanda l'impiego di un normale filtro da linea di

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

infusione con membrana idrofilica (per esempio polietersulfone) con un diametro dei pori non inferiore a 1,2 µm.

Dopo l'uso il flaconcino e la rimanente soluzione ricostituita devono essere gettati.

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. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/140/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Luglio 2000
Data del rinnovo più recente: 05 Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/09/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).