

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Visudyne 15 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 15 mg de verteporfina.

Após reconstituição, 1 ml contém 2 mg de verteporfina. 7,5 ml de solução reconstituída contém 15 mg de verteporfina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão

Pó verde-escuro a preto.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Visudyne é indicado no tratamento de

- adultos com degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) exsudativa (húmida) com neovascularização coroideia subfoveal predominantemente clássica (NVC) ou
- adultos com neovascularização coroideia subfoveal secundária a miopia patológica.

4.2 Posologia e modo de administração

Visudyne deve ser administrado somente por oftalmologistas experientes no tratamento de doentes com degenerescência macular relacionada com a idade ou miopia patológica.

Posologia

Adultos, incluindo os idosos (≥ 65 anos de idade)

A terapia fotodinâmica com Visudyne (TFD) é um processo com duas etapas:

A 1ª etapa consiste na perfusão intravenosa de Visudyne numa dosagem igual a 6 mg/m² de área de superfície corporal, diluído em 30 ml de solução para perfusão, durante 10 minutos (ver secção 6.6).

A 2ª etapa consiste na ativação de Visudyne pela luz, 15 minutos após o início da perfusão intravenosa (ver “Modo de administração”).

Os doentes devem ser reavaliados a cada 3 meses. Em caso de extravasamento recorrente dos NVC, a terapia com Visudyne poderá ser administrada até 4 vezes por ano.

Tratamento do segundo olho com Visudyne

Não existem dados clínicos relativamente ao tratamento concomitante do segundo olho. Contudo, se o tratamento do segundo olho for considerado necessário, deve ser aplicada luz no segundo olho imediatamente após a aplicação de luz no primeiro olho, mas nunca depois de 20 minutos a contar do início da perfusão.

Populações especiais

Disfunção hepática

A terapêutica com Visudyne deve ser utilizada com precaução em doentes com disfunção hepática moderada ou obstrução biliar. Não existe experiência disponível com estes doentes. Dado que a verteporfina é eliminada principalmente por via biliar (hepática), é possível um aumento de exposição à verteporfina. A exposição à verteporfina não é significativamente aumentada em doentes com disfunção hepática ligeira (ver “Biotransformação” e “Eliminação” na secção 5.2) e não requer qualquer ajuste da dose.

Visudyne é contraindicado em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.3).

Disfunção renal

Visudyne não foi estudado em doentes com disfunção renal. Contudo, as características farmacológicas não indicam qualquer necessidade de ajuste da dose (ver “Biotransformação” e “Eliminação” na secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Visudyne na população pediátrica não foram estabelecidas. Visudyne não é indicado nesta população.

Modo de administração

Este medicamento destina-se apenas a perfusão intravenosa.

Para a ativação de Visudyne pela luz é utilizada uma radiação vermelha não térmica (comprimento de onda de $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$), gerada por um laser díodo, e administrada através de uma lâmpada de fenda equipada com uma fibra ótica, recorrendo a uma lente de contacto apropriada. Na intensidade de luz recomendada de 600 mW/cm^2 , são necessários 83 segundos para se administrar a dose de luz necessária de 50 J/cm^2 .

O diâmetro máximo da lesão neovascular coroideia é estimado através de uma angiografia fluoresceínica e fotografia do fundo do olho. É recomendada a utilização de uma câmara para fotografia do fundo do olho com a ampliação de 2,4-2,6X. Todos os neovasos, hemorragias e/ou manchas de fluoresceína devem estar incluídos na zona de tratamento. Para garantir o tratamento de lesões com bordos mal delimitados, deve ser considerada uma margem adicional de $500 \mu\text{m}$ à volta da lesão visível. O bordo nasal da zona de tratamento deve estar a uma distância de, pelo menos, $200 \mu\text{m}$ do bordo temporal do disco ótico. O tamanho maior da zona usada para o primeiro tratamento nos ensaios clínicos foi de $6.400 \mu\text{m}$. Para o tratamento de lesões maiores do que o tamanho máximo da zona de tratamento, aplique a radiação à maior área possível da lesão ativa.

É importante seguir as recomendações anteriormente descritas, para que se possam obter os melhores resultados do tratamento.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Visudyne é também contraindicado em doentes com porfiria e em doentes com disfunção hepática grave (ver “Disfunção hepática” na secção 4.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fotossensibilidade e exposição à luz

Os doentes submetidos ao tratamento com Visudyne ficam fotossensíveis durante as 48 horas seguintes à perfusão. Durante este período, a exposição direta da pele desprotegida, olhos ou outros órgãos do corpo à luz solar ou luz artificial intensa, como por exemplo salões de bronzamento artificial, lâmpadas fortes de halogéneo, ou luz de alta intensidade utilizada em blocos operatórios e consultórios dentários, deve ser evitada. A exposição prolongada à luz emitida por dispositivos médicos, tais como oxímetros de pulso também deve ser evitada nas 48 horas seguintes à administração de Visudyne.

O doente deve proteger a pele e os olhos, usando roupas protetoras e óculos escuros, se tiver que sair para o exterior durante o dia, nas 48 horas após o tratamento. Os cremes protetores solares anti-UV não são eficazes para evitar as reações de fotossensibilidade.

A luz ambiente artificial é segura. Os doentes não devem permanecer no escuro, e devem ser encorajados a expor a sua pele à luz ambiente artificial, dado que este procedimento acelera a eliminação cutânea do medicamento através de um processo designado por fotobranqueamento.

Utilização em doentes com disfunção hepática moderada ou obstrução biliar

A terapêutica com Visudyne deve ser utilizada com precaução em doentes com disfunção hepática moderada ou obstrução biliar, visto não existirem estudos para este grupo de doentes. Dado que a verteporfina é eliminada principalmente por via biliar (hepática), é possível um aumento de exposição à verteporfina.

Risco de diminuição grave da visão

Os doentes que apresentarem uma diminuição grave da visão (equivalente a 4 linhas ou mais) no espaço de uma semana após o tratamento, não devem ser submetidos a um novo tratamento, pelo menos até que a sua visão tenha recuperado por completo e atinja os níveis registados antes do tratamento, e até que os potenciais benefícios e riscos do tratamento subsequente tenham sido objeto de avaliação cuidadosa pelo médico assistente.

Extravasamento da solução para perfusão

O extravasamento de Visudyne, particularmente se a área afetada está exposta à luz, pode provocar dor forte, inflamação, edema, formação de bolhas ou descoloração no local da injeção. A dor pode ser aliviada pela administração de analgésicos. Foi também notificada necrose (da pele) localizada no local da injeção após extravasamento. Se se verificar extravasamento, a perfusão intravenosa deve ser interrompida imediatamente. Proteja totalmente a área afetada da luz direta intensa até o edema e a descoloração terem desaparecido, e aplique compressas frias no local da injeção. Para evitar o extravasamento, dever-se-á, antes de iniciar a perfusão com Visudyne, verificar se a via periférica está permeável e funcional (perfundindo soro), e vigiar o procedimento da perfusão. Para a perfusão deve ser usada a veia de maior diâmetro possível do membro superior, de preferência a do antebraço, devendo evitar-se as veias mais finas da face posterior da mão.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações como dor no peito, reações vasovagais e reações de hipersensibilidade relacionadas com a perfusão de Visudyne. Tanto as reações vasovagais como as reações de hipersensibilidade estão associadas com sintomas gerais como síncope, suores, tonturas, erupções cutâneas, dispneia, eritema, e alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca. Em raras ocasiões, estas reações podem ser graves e potencialmente incluir convulsões. Os doentes devem estar sob supervisão médica apertada durante a perfusão de Visudyne.

Observaram-se casos de reações anafiláticas em doentes submetidos ao tratamento com Visudyne. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave durante ou após a perfusão, a administração de Visudyne deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciada a terapêutica apropriada.

Anestesia

Não existem dados clínicos sobre a utilização de Visudyne em doentes anestesiados. Após uma injeção por bólus, em porcos sedados ou anestesiados, de uma dose de Visudyne significativamente superior à dose recomendada para os doentes, verificaram-se alterações hemodinâmicas graves, incluindo morte, provavelmente como resultado da ativação do sistema do complemento. A administração prévia de difenidramina diminuiu o aparecimento destes efeitos, sugerindo que a histamina tem um papel ativo neste processo. Este efeito não foi observado em porcos conscientes não sedados, ou em outras espécies, incluindo a espécie humana. Visudyne, quando presente em concentrações 5 vezes superiores à concentração plasmática máxima esperada em doentes tratados, provocou um baixo nível de ativação do sistema do complemento no sangue humano *in vitro*. Não foi registada ativação clinicamente relevante do sistema do complemento, durante os ensaios clínicos, mas o risco de reações anafiláticas foi notificado durante a vigilância pós-comercialização. Os doentes devem estar sob supervisão médica apertada durante a perfusão de Visudyne e deve ser-se prudente quando se considera a realização do tratamento com Visudyne sob o efeito de anestesia geral.

Outros

Visudyne contém pequenas quantidades de butil-hidroxitolueno (E321), que pode ser irritante para os olhos, pele e membranas mucosas. Por este motivo, deve lavar-se com água abundante a zona atingida em caso de contacto direto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação em seres humanos.

Outros agentes fotossensibilizantes

A utilização concomitante de outros medicamentos fotossensibilizantes (por exemplo, tetraciclina, sulfonamidas, fenotiazinas, sulfonilureia, medicamentos hipoglicemiantes, diuréticos tiazídicos e griseofulvina) pode aumentar o risco de reações de fotossensibilização. Deve, portanto, ter-se precaução quando se utiliza Visudyne concomitantemente com outros medicamentos fotossensibilizantes (ver “Fotossensibilidade e exposição à luz” na secção 4.4).

Agentes que aumentam a captação da verteporfina no endotélio vascular

Agentes, tais como bloqueadores dos canais de cálcio, poliximina B e terapêutica de radiação, são conhecidos por alterarem o epitélio vascular. Com base em dados teóricos e apesar da falta de evidência clínica, estes agentes podem resultar num aumento da captação da verteporfina nos tecidos, quando utilizados concomitantemente.

Eliminadores de radicais livres

Ainda que não exista evidência clínica, dados teóricos sugerem que os antioxidantes (por ex.: beta-caroteno) ou os medicamentos que eliminam radicais livres (por ex.: dimetilsulfóxido (DMSO), formato, manitol ou álcool) possam extinguir as espécies ativadas de oxigénio geradas pela verteporfina, resultando numa diminuição da atividade da verteporfina.

Medicamentos que antagonizam a oclusão dos vasos sanguíneos

Uma vez que a oclusão dos vasos sanguíneos é o principal mecanismo de ação da verteporfina, existe uma possibilidade teórica que agentes, tais como os vasodilatadores e aqueles que diminuem a

Doenças do sistema nervoso

Frequentes Síncope, cefaleias, tonturas¹.

Pouco frequentes Hiperestesia.

Desconhecido Reações vasovagais¹.

Afeções oculares

Frequentes Redução grave da acuidade visual², alterações da visão, tais como redução da acuidade visual, como sejam enevoamento, distorção da visão ou fotopsia, alteração do campo visual como escotomas com aparecimento de anéis escuros ou acinzentados e manchas negras.

Pouco frequentes Descolamento da retina, hemorragia retiniana, hemorragia do vítreo, edema retiniano.

Raras Isquemia retiniana (não perfusão dos vasos retinianos ou coroideus).

Desconhecido Rasgadura do epitélio pigmentado da retina, edema macular.

Cardiopatias

Desconhecido Enfarte do miocárdio³.

Vasculopatias

Pouco frequentes Hipertensão.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes Dispneia¹.

Doenças gastrointestinais

Frequentes Náuseas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes Reação de Fotossensibilidade⁴.

Pouco frequentes Rash, urticária, prurido¹.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes Dor no local da injeção, edema no local da injeção, inflamação no local da injeção, extravasamento no local da injeção, astenia.

Pouco frequentes Hipersensibilidade no local da injeção, hemorragia no local da injeção, descoloração no local da injeção, pirexia, dor.

Raros Malaise¹.

Desconhecido Formação de vesículas no local da injeção, necrose no local da injeção.

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Frequentes Dor no peito relacionada com a perfusão⁵, reação relacionada com a perfusão apresentando-se sobretudo como dor nas costas^{5, 6}.

¹ Foram notificadas reações vasovagais e reações de hipersensibilidade relacionadas com a perfusão de Visudyne. Os sintomas gerais poderão incluir cefaleias, mal-estar geral, síncope, suores, tonturas, erupções cutâneas, urticária, prurido, dispneia, eritema, e alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca. Em raras ocasiões, estas reações podem ser graves e potencialmente incluir convulsões.

² Foi notificada diminuição grave da acuidade visual, equivalente a 4 linhas ou mais, nos sete dias seguintes ao tratamento, em 2,1% dos doentes tratados com verteporfina em ensaios clínicos oculares de fase III controlados com placebo, e em menos de 1% dos doentes incluídos em ensaios clínicos não controlados. Essa situação ocorreu principalmente em doentes com DMI com lesões NVC unicamente ocultas (4,9%) ou minimamente clássicas, não tendo sido notificada em doentes tratados com placebo. Em alguns doentes observou-se recuperação parcial da visão.

³ Em particular em doentes com antecedentes de patologia cardiovascular, foram notificados casos de enfarte do miocárdio, por vezes 48 horas após a perfusão.

⁴ As reações de fotossensibilidade (em 2,2% dos doentes e <1% dos tratamentos com Visudyne)

manifestaram-se sob a forma de queimaduras solares na sequência da exposição ao sol, geralmente nas 24 horas após o tratamento com Visudyne. Estas reações podem ser evitadas se forem seguidas as instruções de proteção da fotossensibilização descritas na secção 4.4.

⁵ Dores de costas e de peito relacionadas com a perfusão, com possível irradiação para outras áreas, incluindo, mas não se limitando a, pélvis, ombro ou costelas.

⁶ A maior incidência de dor nas costas durante a perfusão no grupo Visudyne não foi associada com qualquer evidência de hemólise ou reação alérgica e, normalmente, resolveu até ao final da perfusão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem do medicamento e/ou de radiação no olho tratado podem provocar uma situação de não perfusão não seletiva dos vasos sanguíneos normais da retina, e dar origem a uma redução grave da visão.

A sobredosagem do medicamento pode prolongar o período de fotossensibilidade de doente. Nesta situação, o doente deve prolongar o período de proteção da pele e olhos da incidência de luz solar direta ou de luz artificial intensa para um período de tempo proporcional à sobredosagem que recebeu.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Produtos oftalmológicos Agentes antineovascularização, código ATC: S01LA01

Mecanismo de ação

A verteporfina, um derivado monoacídico de uma benzoporfirina (BPD-MA), consiste numa mistura 1:1 de dois regioisómeros igualmente ativos, BPD-MA_C e BPD-MA_D. A verteporfina é utilizada como um medicamento ativado pela luz (fotossensibilizante).

A dose clinicamente recomendada de verteporfina, por si só, não é citotóxica. A verteporfina só produz agentes citotóxicos após ativação pela luz, na presença de oxigénio. Quando a energia absorvida pela porfirina é transferida para o oxigénio, assiste-se à formação de oxigénio singleto altamente reativo e com um tempo de vida curto. O oxigénio singleto provoca lesões nas estruturas biológicas vizinhas, causando uma oclusão vascular local, lesões celulares e, sob certas condições, a morte celular.

A seletividade da terapêutica fotodinâmica com verteporfina é o resultado, para além da exposição localizada à radiação, da captação e retenção de verteporfina de forma rápida e seletiva, pelas células em proliferação rápida, nomeadamente pelas células endoteliais da neovascularização coroideia.

Eficácia e segurança clínicas

Degenerescência macular relacionada com a idade com leões subfoveais predominantemente clássicas

Visudyne foi estudado em dois estudos multicêntricos, duplamente cegos, controlados com placebo,

aleatórios (BPD OCR 002 A e B ou Tratamento da Degenerescência Macular relacionada com a Idade com Terapêutica Fotodinâmica [TAP]). Foram inscritos 609 doentes (402 com Visudyne e 207 com placebo).

O objetivo foi demonstrar a eficácia e a segurança a longo prazo da terapêutica fotodinâmica com verteporfina na limitação da diminuição da acuidade visual em doentes com neovascularização coroideia subfoveal devida a degenerescência macular relacionada com a idade.

Foi considerada como variável primária de eficácia a taxa de doentes que responderam ao tratamento, definida com a proporção de doentes que perderam menos de 15 letras (equivalente a 3 linhas) de acuidade visual (medida com as cartas ETDRS) no mês 12, relativamente à linha de base.

Para o tratamento foram considerados os seguintes critérios de inclusão: doentes com mais de 50 anos de idade, presença de NVC secundária a DMI, presença de componentes de lesão clássica da NVC (definida como uma área bem demarcada da angiografia de fluorescência), NVC de localização subfoveal (envolvendo o centro geométrico da zona foveal não vascularizada), zona de NVC clássica e oculta $\geq 50\%$ da superfície total da lesão, maior dimensão linear de toda a lesão ≤ 9 áreas do disco do Estudo de Fotocoagulação Macular (MPS) e uma acuidade visual corrigida entre 34 e 73 letras (isto é, cerca de 20/40 e 20/200) no olho tratado. Foi permitida a presença de lesões ocultas NVC (fluorescência não bem demarcada no angiograma).

Os resultados indicam que, aos 12 meses, Visudyne foi estatisticamente superior ao placebo em termos de proporção de doentes que responderam ao tratamento. Os estudos mostraram uma diferença de 15% entre os grupos de tratamento (61% para os doentes tratados com Visudyne, comparativamente com 46% para os doentes tratados com placebo, $p < 0,001$, análise ITT). Esta diferença de 15% entre os grupos de tratamento foi confirmada aos 24 meses (53% nos doentes tratados com Visudyne versus 38% nos doentes tratados com placebo, $p < 0,001$).

O subgrupo de doentes com predominância de lesões clássicas de NVC (N=243; Visudyne 159, placebo 84) foi o que, com maior probabilidade, evidenciou um maior benefício com o tratamento. Aos 12 meses, estes doentes revelaram uma diferença de 28% entre os grupos de tratamento (67% para os doentes com Visudyne comparado com 39% para os doentes com placebo, $p < 0,001$); o benefício manteve-se aos 24 meses (59% versus 31%, $p < 0,001$).

Em relação à extensão do estudo TAP:

Em doentes seguidos a partir do 24º mês e sujeitos a tratamento aberto, não controlado, com Visudyne conforme necessário, os dados a longo prazo do estudo de extensão sugerem que os resultados obtidos ao nível da visão ao 24º mês se podem manter até aos 60 meses.

No estudo TAP, em todos os tipos de lesão, o número médio de tratamentos por ano foi de 3,5 no primeiro ano após diagnóstico, 2,4 no segundo para a fase aleatorizada, controlada com placebo, 1,34 no terceiro ano, 0,4 no quarto e 0,1 no quinto ano para a fase de extensão aberta.

Não foi identificada qualquer questão de segurança adicional.

Degenerescência macular relacionada com a idade com lesões ocultas sem componente clássica

O benefício do produto na população de doentes com DMI com NVC subfoveal oculta com evidência de progressão recente ou em curso da doença não foi demonstrado de forma consistente.

Dois estudos randomizados, *versus* placebo, com dupla ocultação, multicêntricos, com a duração de 24 meses (BPD OCR 003 AMD ou Verteporfina em Terapia Fotodinâmica-AMD [VIP-AMD] e BPD OCR 0013 ou Visudyne na Neovascularização Coroideia Oculta [VIO] foram realizados em doentes com DMI caracterizada como NVC subfoveal oculta sem componente clássica.

O estudo VIO incluiu doentes com NVC subfoveal sem componente clássica com uma acuidade visual de 73-34 letras (20/40-20/200), e doentes com lesões >4 áreas do disco de MPS com uma acuidade

visual <65 letras (<20/50). 364 doentes (224 verteporfina, 120 placebo) foram incluídos neste estudo. O parâmetro de eficácia primário foi o mesmo de TAP (ver acima) com um *endpoint* adicional definido ao mês 24. Um outro parâmetro de eficácia foi também definido: a proporção de doentes que perdeu menos de 30 letras (equivalente a 6 linhas) de acuidade visual ao mês 12 e 24 em relação ao valor basal. O estudo não revelou quaisquer resultados estatisticamente significativos ao mês 12 (taxa de resposta de 15 letras, 62,7% versus 55,0%, $p=0,150$; taxa de resposta de 30 letras, 84,0% versus 83,3%, $p=0,868$) ou ao mês 24 (taxa de resposta de 15 letras, 53,3% versus 47,5%, $p=0,300$; taxa de resposta de 30 letras, 77,5% versus 75,0%, $p=0,602$). Uma percentagem maior de doentes que receberam Visudyne comparativamente com os que receberam placebo revelou efeitos adversos (88,1% versus 81,7%), efeitos adversos associados (23,0% versus 7,5%), efeitos que levaram à descontinuação (11,9% versus 3,3%) e efeitos que conduziram à morte ($n=10$ [4,1%] versus $n=1$ [0,8%]). Nenhuma morte foi considerada causada pelo tratamento.

O VIP-AMD incluiu doentes com lesões com NVC oculta sem componente clássica com uma acuidade visual >50 letras (20/100). Este estudo também incluiu doentes com NVC com componente clássica com uma acuidade visual >70 letras (ou 20/40). 339 doentes (225 verteporfina, 114 placebo) foram recrutados para este estudo. O parâmetro de eficácia utilizado foi o mesmo do TAP e VIO (ver acima) com um *endpoint* adicional definido ao mês 24. Ao mês 12, o estudo não apresentou quaisquer resultados estatisticamente significativos ao nível dos parâmetros de eficácia primários (taxa de resposta 49,3% versus 45,6%, $p=0,517$). Ao mês 24, observou-se uma diferença estatisticamente significativa de 12,9% a favor de Visudyne quando comparado com o placebo (46,2% versus 33,3%, $p=0,023$). Um grupo de doentes que apresentava lesões oculares sem componente clássica ($n=258$) obteve uma diferença estatisticamente significativa de 13,7% a favor de Visudyne quando comparado com o placebo (45,2% versus 31,5%, $p=0,032$). Uma maior percentagem de doentes que receberam Visudyne, comparativamente com os que receberam placebo, apresentou efeitos adversos (89,3% versus 82,5%), efeitos adversos associados (42,7% versus 18,4%) e efeitos que originaram a interrupção (6,2% versus 0,9%). Uma percentagem menor de doentes de Visudyne teve efeitos que conduziram à morte ($n=4$ [1,8%] versus $n=3$ [2,6%]); nenhuma morte foi considerada causada pelo tratamento.

Miopia patológica

Foi realizado um estudo multicêntrico, aleatorizado, versus placebo, em dupla ocultação (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]), em doentes com neovascularização coroideia subfoveal provocada por miopia patológica. Foram recrutados um total de 120 doentes (81 Visudyne, 39 placebo). A posologia e frequência da repetição dos tratamentos foi a mesma que foi utilizada nos estudos da DMI.

Ao mês 12, registou-se vantagem de Visudyne ao nível dos parâmetros primários de eficácia (percentagem de doentes que perderam menos que 3 linhas de acuidade visual) – 86% com Visudyne versus 67% com placebo, $p=0,011$. A percentagem de doentes que perderam menos de 1,5 linhas foi de 64% com Visudyne e 49% com placebo ($p=0,106$).

No mês 24, 79% dos doentes tratados com Visudyne perderam menos de 3 linhas de acuidade visual ($p=0,38$) versus 72% dos doentes tratados com placebo. A percentagem de doentes que perderam menos de 1,5 linhas foi de 64% com Visudyne e 49% com placebo ($p=0,106$).

Estes resultados indicam que o benefício clínico pode diminuir ao longo do tempo.

Em relação à extensão do estudo VIP-PM:

Em doentes seguidos a partir do 24º mês e sujeitos a tratamento aberto, não controlado, com Visudyne conforme necessário, os dados a longo prazo da extensão sugerem que os resultados obtidos ao nível da visão ao 24º mês se podem manter até aos 60 meses.

No estudo VIP-PM na miopia patológica, o número médio de tratamentos por ano foi de 3,5 no primeiro ano após diagnóstico, 1,8 no segundo para a fase aleatorizada, controlada com placebo, 0,4 no terceiro ano, 0,2 no quarto e 0,1 no quinto ano para a fase de extensão aberta.

Não foi identificada qualquer questão de segurança adicional.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dois regioisómeros da verteporfina exibem propriedades farmacocinéticas de distribuição e eliminação semelhantes e, assim, ambos os isómeros são considerados verteporfina como um todo na perspetiva farmacocinética.

Distribuição

A $C_{\text{máx}}$ após perfusão de 6 e 12 mg/m² área de superfície corporal, durante 10 minutos na população-alvo, é aproximadamente de 1,5 e 3,5 µg/ml, respetivamente. Foi registado um volume de distribuição de cerca de 0,60 l/kg no estado estacionário e uma depuração de cerca de 101 ml/h/kg após uma perfusão de 10 minutos com doses de 3-14 mg/m². Por cada dose de Visudyne administrada, observaram-se variações interindividuais de, no máximo, 2 vezes entre a $C_{\text{máx}}$ plasmática (imediatamente após o fim da perfusão intravenosa) e a concentração plasmática no momento da exposição à radiação.

No sangue humano 90% da verteporfina encontra-se ligada ao plasma e 10% ligada às células sanguíneas, dos quais uma percentagem muito reduzida está ligada às membranas. No plasma humano, 90% da verteporfina encontra-se associada à fração lipoproteica do plasma e aproximadamente 6% encontra-se associada à albumina.

Biotransformação

O grupo éster da verteporfina é hidrolisado por esterases plasmáticas e hepáticas, levando à formação de um derivado diacídico benzoporfirínico (BPD-DA). BPD-DA é também fotossensibilizante mas a sua exposição sistémica é baixa (5-10% da exposição da verteporfina, sugerindo que a maior parte da substância ativa é eliminada sem alterações). Estudos *in vitro* não mostraram qualquer envolvimento significativo do metabolismo oxidativo pelos enzimas do citocromo P450.

Eliminação

Os valores médios de semivida de eliminação plasmática variam aproximadamente entre 5-6 horas para a verteporfina.

A excreção combinada da verteporfina e de BPD-DA na urina humana foi inferior a 1%, sugerindo excreção biliar.

Linearidade/não-linearidade

A extensão da exposição e a concentração máxima plasmática são proporcionais à dose entre 6 e 20 mg/m².

Populações especiais

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Ainda que os valores médios plasmáticos de C_{max} e AUC em doentes idosos que receberam verteporfina sejam superiores aos de voluntários ou doentes jovens, estas diferenças não são consideradas como sendo clinicamente significativas.

Disfunção hepática

Num estudo com doentes com disfunção hepática ligeira (definida como tendo dois testes de função hepática anormais no recrutamento), os valores de AUC e C_{max} não foram significativamente diferentes dos do grupo de controlo. No entanto, a semivida foi significativamente aumentada em aproximadamente 20%.

Disfunção renal

Não foram reportados estudos sobre a farmacocinética da verteporfina em doentes com disfunção renal. A excreção renal da verteporfina e do seu metabolito é mínima (<1% da dose de verteporfina) pelo que são improváveis alterações clinicamente significativas na exposição à verteporfina em doentes com disfunção renal.

Grupos étnicos/raças

A farmacocinética da verteporfina foi semelhante em homens saudáveis caucasianos e japoneses após uma dose de 6 mg/m² administrada por uma perfusão de 10 minutos.

Efeitos do género

Na dose proposta, os parâmetros farmacocinéticos não foram significativamente afetados pelo género.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose única e de dose repetida

A toxicidade aguda e dependente da luz da verteporfina foi caracterizada por danos localizados dos tecidos profundos dependentes da dose, como consequência do efeito farmacológico da TFD com verteporfina. A toxicidade observada após múltiplas doses de verteporfina sem luz foi associada principalmente com feitos no sistema hematopoiético. A extensão e gravidade desses efeitos foram consistentes entre os vários estudos e foram dependentes da dose do fármaco e da duração da administração.

Toxicidade oftálmica

Os níveis de toxicidade ocular, particularmente na retina/coroideia, em coelhos e macacos saudáveis estiveram relacionados com a dose do medicamento, intensidade de luz e tempo de exposição à radiação. Um estudo de toxicidade retiniana em cães saudáveis, com verteporfina intravenosa e luz ambiente no olho, não mostrou toxicidade ocular relacionada com o tratamento.

Toxicidade reprodutiva

Em ratos fêmeas prenhes, doses intravenosa de 10 mg/kg/dia de verteporfina (aproximadamente 40 vezes a exposição humana com 6 mg/m² baseada na AUC_{inf} em ratos fêmeas) foram associadas com uma incidência aumentada de anoftalmia/microftalmia e doses de 25 mg/kg/dia (aproximadamente 125 vezes a exposição humana com 6 mg/m² baseada na AUC_{inf} em ratos fêmeas) foram associadas com um aumento da incidência de costelas onduladas e anoftalmia/microftalmia. Não existiram efeitos teratogénicos observados em coelhos com doses até 10 mg/kg/dia (aproximadamente 20 vezes a exposição humana com 6 mg/m², baseada na área da superfície corporal).

Não foi observado efeito na fertilidade masculina ou feminina em ratos após doses intravenosas de verteporfina até 10 mg/kg/dia (aproximadamente 60 e 40 vezes a exposição humana com 6 mg/m² baseada na AUC_{inf} em ratos machos e fêmeas, respetivamente).

Carcinogenicidade

Não foram efetuados estudos para avaliar o potencial carcinogénico da verteporfina.

Mutagenicidade

A verteporfina não foi genotóxica quer na ausência quer na presença de luz, no conjunto habitual de testes genotóxicos. No entanto, a terapêutica fotodinâmica (TFD) induz a formação de espécies reativas de oxigénio e é conhecida por resultar em danos no DNA, incluindo quebra de cadeias de DNA, locais alcali-lábeis, degradação do DNA, e ligações cruzadas das proteínas de DNA, o que pode

resultar em aberrações cromossômicas, permutas cromatídicas irmãs (SCE) e mutações. Não é conhecido como o potencial para danos no DNA com agentes de TFD se traduz em riscos para os humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Fosfatidilglicerol do ovo
Dimiristoil fosfatidilcolina
Palmitato de ascorbilo
Butil-hidroxitolueno (E321)

6.2 Incompatibilidades

Visudyne precipita em solução de cloreto de sódio. Não utilize soluções de cloreto de sódio normais ou outras soluções parentéricas.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade para o frasco para injetáveis selado

4 anos

Prazo de validade após reconstituição e diluição

A estabilidade química e física durante o uso foi demonstrada durante 4 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente exceder 4 horas a temperatura inferior a 25°C, protegido da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

15 mg de pó para solução para perfusão em frasco unidose para injetáveis de vidro (tipo I), selado com rolha de borracha bromobutílica e cápsula destacável de alumínio.

Embalagem contendo 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstitua Visudyne em 7,0 ml de água para injetáveis, para obter 7,5 ml de solução com uma concentração de 2 mg/ml. Visudyne reconstituído é uma solução opaca verde-escura a preta.

Recomenda-se que a solução de Visudyne reconstituída seja inspecionada visualmente no que respeita a partículas e descoloração antes da administração. Para obter uma dose de 6 mg/m² área de superfície corporal (ver secção 4.2) dilua a quantidade de Visudyne necessária em solução para perfusão de

dextrose 50 mg/ml (5%) para um volume final de 30 ml. Não utilize solução de cloreto de sódio (ver secção 6.2). Recomenda-se o uso de um filtro normal de linha de perfusão com membranas hidrófilas (como polietersulfona) com poros de diâmetro não inferior a 1,2 µm.

O frasco e qualquer porção de solução reconstituída devem ser eliminados após utilização única.

No caso de derramamento da solução, o local deve ser isolado e limpo com um pano húmido. Evite o contacto com a pele e os olhos. Recomenda-se o uso luvas de borracha e de proteção ocular. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/140/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de julho de 2000

Data da última renovação: 05 de maio de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.