

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Visudyne 15 mg polvo para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 15 mg de verteporfina.

Tras la reconstitución, 1 ml contiene 2 mg de verteporfina. 7,5 ml de solución reconstituida contiene 15 mg de verteporfina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión

Polvo de color entre verde oscuro y negro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Visudyne está indicado para el tratamiento de

- adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa (húmeda) con neovascularización coroidea (NVC) subfoveal predominantemente clásica o
- adultos con neovascularización coroidea subfoveal secundaria a miopía patológica.

### 4.2 Posología y forma de administración

Visudyne debe ser administrado solamente por oftalmólogos que tengan experiencia en el tratamiento de pacientes con degeneración macular asociada a la edad o con miopía patológica.

#### Posología

*Adultos, incluyendo pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)*

La terapia fotodinámica (TFD) con Visudyne se realiza en dos fases:

La primera consiste en una perfusión intravenosa de Visudyne durante 10 minutos a una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, diluido en 30 ml de solución para perfusión (ver sección 6.6).

La segunda es la activación lumínica de Visudyne 15 minutos después del comienzo de la perfusión (ver “Forma de administración”).

Se debe reevaluar a los pacientes cada 3 meses. En caso de recurrencia de la exudación en la lesión de neovascularización coroidea (NVC), la terapia con Visudyne puede administrarse hasta 4 veces por año.

### Tratamiento del segundo ojo con Visudyne

No existen datos clínicos que sustenten el tratamiento concomitante del segundo ojo. No obstante, si dicho tratamiento se considera necesario, se debe aplicar la luz en el segundo ojo inmediatamente después de la aplicación de la luz en el primer ojo, pero no después de 20 minutos desde el inicio de la perfusión.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

El tratamiento con Visudyne debe ser considerado con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o con obstrucción biliar. No existe experiencia con este tipo de pacientes. Dado que la verteporfina se excreta fundamentalmente por vía biliar (hepática), es posible que la exposición de la verteporfina se vea incrementada. En pacientes con insuficiencia hepática leve, la exposición de la verteporfina no se incrementa de manera significativa (ver “Biotransformación” y “Eliminación” en la sección 5.2) y no requiere ningún ajuste de la dosis.

Visudyne está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia renal*

Visudyne no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, las características farmacológicas no indican que sea necesario un ajuste de la dosis (ver “Biotransformación” y “Eliminación” en la sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Visudyne en la población pediátrica. Visudyne no está indicado en esta población.

### Forma de administración

Este medicamento está destinado solamente para perfusión intravenosa.

Para la activación lumínica de Visudyne, se libera una luz roja no térmica (de longitud de onda de 689 nm  $\pm$  3 nm) con un láser de diodo, mediante una lámpara de hendidura con un dispositivo con fibra óptica y una lente de contacto adecuada. Con la intensidad luminosa recomendada de 600 mW/cm<sup>2</sup> se tardan 83 segundos en suministrar la dosis de luz requerida de 50 J/cm<sup>2</sup>.

La mayor dimensión lineal de la lesión neovascular coroidea se estima mediante una angiografía con fluoresceína y con fotografía de fondo de ojo. Se recomienda el uso de una cámara de fondo de ojo con un aumento dentro de un rango de 2,4 - 2,6X. La zona de tratamiento debe cubrir toda la neovascularización, sangre y/o toda la zona con fluorescencia. Para asegurar el tratamiento de una lesión, cuyos bordes no estén bien definidos, se debe añadir un margen adicional de 500 micrómetros alrededor de la lesión visible. El borde nasal de la lesión a tratar debe estar como mínimo a 200 micrómetros del borde temporal del disco óptico. El tamaño máximo de la lesión, utilizado para el primer tratamiento durante los ensayos clínicos, fue de 6.400 micrómetros. Para el tratamiento de lesiones más grandes que el tamaño máximo de la zona de tratamiento, se debe aplicar luz sobre el área más grande posible de la lesión activa.

Es importante seguir las recomendaciones anteriores para conseguir un efecto óptimo del tratamiento.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Visudyne también está contraindicado en pacientes con porfiria y en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Insuficiencia hepática” en la sección 4.2).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Fotosensibilidad y exposición a la luz

Los pacientes tratados con Visudyne serán fotosensibles durante 48 horas después de la perfusión, periodo en el cual, deben evitar la exposición sin protección, de piel, ojos u otros órganos corporales, a la luz directa del sol o a luces interiores brillantes como salones de bronceado, luces halógenas brillantes, o luz de lámparas de elevada potencia, ubicadas en quirófanos o en consultas de odontología. También se debe evitar la exposición prolongada a la luz de dispositivos médicos emisores de luz, tales como oxímetros de pulso, durante las 48 horas posteriores a la administración de Visudyne.

En el caso de que los pacientes tengan que salir al exterior durante el día en las primeras 48 horas después del tratamiento, deberán proteger su piel y ojos utilizando ropa protectora y gafas de sol oscuras. Los filtros solares de protección UV no resultan eficaces en la prevención de reacciones de fotosensibilidad.

La luz interior tenue es segura. Los pacientes no deben quedarse en la oscuridad y se les debe recomendar exponer su piel a la luz interior tenue, porque ésta ayudará a eliminar el medicamento por la piel a través de un proceso llamado “fotoblanqueado”.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o con obstrucción biliar

El tratamiento con Visudyne debe ser considerado cuidadosamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada o con obstrucción biliar, ya que no existe experiencia con este tipo de pacientes. Dado que la verteporfina se excreta fundamentalmente por vía biliar (hepática), es posible que la exposición de la verteporfina se vea incrementada.

#### Riesgo de disminución severa de la visión

Los pacientes que acusen una disminución severa de la visión (equivalente a 4 líneas o más) durante la semana siguiente al tratamiento no deben volver a recibir este tratamiento, al menos hasta que su visión se haya recuperado completamente hasta el nivel previo al tratamiento, y hasta que su médico haya evaluado los riesgos y beneficios potenciales de la repetición del tratamiento.

#### Extravasación de la solución para perfusión

La extravasación de Visudyne, sobre todo si el área afectada está expuesta a la luz, puede producir dolor grave, inflamación, edema, formación de ampollas, o cambio de color de la piel en el lugar de inyección. El alivio del dolor puede requerir tratamiento analgésico. Tras la extravasación también se ha notificado necrosis localizada (piel) en el lugar de inyección. Si se produce una extravasación, la perfusión se debe parar inmediatamente. Se debe proteger totalmente el área afectada, de la luz directa brillante hasta que el edema y el cambio de color hayan desaparecido, y aplicar compresas frías en el lugar de inyección. Para prevenir una extravasación, debe practicarse una vía libre de acceso intravenoso antes de proceder a la perfusión de Visudyne, la cual debe monitorizarse. Para la perfusión deberá utilizarse la vena braquial del mayor tamaño posible, preferiblemente la antecubital, evitando las pequeñas venas del dorso de la mano.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se ha notificado dolor torácico, reacciones vasovagales y reacciones de hipersensibilidad relacionados con la perfusión de Visudyne. Tanto las reacciones vasovagales como las de hipersensibilidad se asocian a síntomas generales tales como síncope, sudoración, mareo, erupción, disnea, rubor y cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca. En raras ocasiones estas reacciones pueden ser graves y de forma potencial incluir convulsiones. Los pacientes deben estar bajo estrecha supervisión médica durante la perfusión de Visudyne.

Se han observado casos de reacciones anafilácticas en pacientes que recibieron Visudyne. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave durante o tras la perfusión, se debe interrumpir la administración de Visudyne inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado.

### Anestesia

No se dispone de datos clínicos del uso de Visudyne en pacientes anestesiados. En cerdos sedados o anestesiados se administró una inyección de Visudyne en bolus a una dosis significativamente superior a la dosis recomendada en pacientes, causando efectos hemodinámicos graves, incluso la muerte, probablemente como resultado de la activación del complemento. El tratamiento previo con difenhidramina disminuyó estos efectos, lo cual sugiere que la histamina puede estar implicada en este proceso. Este efecto no fue observado en cerdos no sedados conscientes, ni en otras especies, incluyendo el hombre. La verteporfina, a más de 5 veces la concentración máxima en plasma esperada en pacientes tratados, causó un nivel bajo de activación del complemento en sangre humana *in vitro*. En ensayos clínicos, no se notificó ninguna activación del complemento clínicamente relevante, pero durante el seguimiento post-comercialización se han notificado reacciones anafilácticas. Los pacientes deben estar bajo estrecha supervisión médica durante la perfusión de Visudyne y se debe tener precaución al considerar el tratamiento con Visudyne bajo anestesia general.

### Otros

Visudyne contiene pequeñas cantidades de hidroxitolueno butilado (E321), que puede ser irritante para los ojos, la piel y las membranas mucosas. Por ello, en caso de contacto directo, se debe lavar la zona con agua abundante.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones en humanos.

### Otros agentes fotosensibilizantes

Es posible que el uso concomitante con otros medicamentos fotosensibilizantes (como tetraciclinas, sulfonamidas, fenotiazinas, sulfonilurea, medicamentos hipoglucemiantes, diuréticos tiazídicos y griseofulvina) pueda incrementar el potencial de reacciones de fotosensibilidad. Por ello se debe tener precaución cuando se use Visudyne con otros medicamentos fotosensibilizantes de forma concomitante (ver “Fotosensibilidad y exposición a la luz” en la sección 4.4).

### Agentes que aumentan la captación de verteporfina en el endotelio vascular

Se conoce que los agentes tales como los bloqueantes de los canales de calcio, la polimixina B y la radioterapia alteran el endotelio vascular. En base a datos teóricos y a pesar de la falta de evidencia clínica, estos agentes utilizados simultáneamente con verteporfina podrían resultar en una mayor captación de verteporfina en los tejidos.

### Neutralizadores de los radicales libres

A pesar de que no existe ninguna evidencia clínica, datos teóricos sugieren que los antioxidantes (p. ej. el beta-caroteno) o los medicamentos que neutralizan los radicales libres (p. ej. dimetilsulfóxido (DMSO), formiato, manitol o alcohol) podrían neutralizar las especies de oxígeno activadas generadas por la verteporfina, resultando en una disminución de la actividad de la verteporfina.

### Medicamentos que antagonizan la oclusión de los vasos sanguíneos

Dado que la oclusión de los vasos sanguíneos es el principal mecanismo de acción de la verteporfina, existe una posibilidad teórica de que agentes tales como los vasodilatadores y aquéllos que disminuyen la coagulación y la agregación plaquetaria (p. ej. los inhibidores del tromboxano A2) puedan antagonizar la acción de la verteporfina.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para verteporfina. Los estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos en una especie (rata) (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Visudyne no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto).

### Lactancia

La verteporfina y su metabolito diácido se excretan en la leche materna en cantidades bajas. Por lo tanto, no se debe administrar a madres en periodo de lactancia, o la lactancia materna se debe interrumpir durante las 48 horas siguientes a la administración.

### Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos para la verteporfina. En estudios no clínicos no se ha observado ni alteración de la fertilidad ni genotoxicidad (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica. Los pacientes en edad reproductiva deben ser informados acerca de la falta de datos de fertilidad y Visudyne sólo se debe administrar tras una valoración individual de los riesgos y beneficios.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Después del tratamiento con Visudyne, los pacientes pueden sufrir alteraciones visuales transitorias como visión anormal, disminución de la visión, o defectos en el campo visual que pueden interferir con la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Los pacientes no deben conducir ni utilizar maquinaria mientras persistan dichos síntomas.

## **4.8 Reacciones adversas**

La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas y de carácter pasajero. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con miopía patológica fueron similares a las notificadas en pacientes con DMAE.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con Visudyne (verteporfina para perfusión) son reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, edema, inflamación, extravasación, erupciones, hemorragia, cambio de color) y alteración de la visión (incluyendo visión borrosa, confusa, fotopsia, agudeza visual reducida y defectos del campo visual, incluyendo escotoma y manchas negras).

Las siguientes reacciones adversas fueron consideradas potencialmente relacionadas con la terapia con Visudyne. Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Hipersensibilidad <sup>1</sup> .
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipercolesterolemia.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Síncope, cefalea, mareo <sup>1</sup> .
Poco frecuentes	Hiperestesia.
Frecuencia no conocida	Reacciones vasovagales <sup>1</sup> .
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Disminución severa de la agudeza visual <sup>2</sup> , alteraciones de la visión tales como agudeza visual reducida, visión borrosa, confusa, o fotopsia, defectos del campo visual tales como escotoma, halos grises u oscuros y manchas negras.
Poco frecuentes	Desprendimiento de retina, hemorragia retiniana, hemorragia vítrea, edema retiniano.
Raras	Isquemia retiniana (no perfusión de vasos de la coroides o de la retina).
Frecuencia no conocida	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano, edema macular.
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuencia no conocida	Infarto de miocardio <sup>3</sup> .
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Hipertensión.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Disnea <sup>1</sup> .
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Reacción de fotosensibilidad <sup>4</sup> .
Poco frecuentes	Erupción, urticaria, prurito <sup>1</sup> .

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes	Dolor en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, extravasación en el lugar de inyección, astenia.
Poco frecuentes	Hipersensibilidad en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, cambio de color en el lugar de inyección, pirexia, dolor.
Raras	Malestar <sup>1</sup> .
Frecuencia no conocida	Vesículas en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección.

### **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuentes	Dolor torácico asociado a la perfusión <sup>5</sup> , reacción asociada a la perfusión que se presenta primordialmente como dolor de espalda <sup>5,6</sup> .
------------	---

<sup>1</sup> Se han notificado reacciones vasovagales y reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión de Visudyne. Los síntomas generales pueden incluir cefalea, malestar, síncope, hiperhidrosis, mareo, erupción, urticaria, prurito, disnea, rubor y cambios en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. En raras ocasiones estas reacciones pueden ser graves y de forma potencial incluir convulsiones.

<sup>2</sup> Durante los siete días posteriores al tratamiento, fue notificada una disminución severa de la agudeza visual, equivalente a 4 líneas o más, en el 2,1% de los pacientes tratados con verteporfina en los ensayos clínicos oculares en Fase III controlados con placebo, y en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos no controlados. La reacción ocurrió principalmente en pacientes con DMAE y con lesiones de NVC mínimamente clásicas o sólo ocultas (4,9%), y no se notificó en los pacientes tratados con placebo. En algunos pacientes se observó una recuperación parcial de la visión.

<sup>3</sup> Se ha notificado infarto de miocardio, especialmente en pacientes con antecedentes cardiovasculares previos, en algunos casos en las 48 horas siguientes a la perfusión.

<sup>4</sup> Se produjeron reacciones de fotosensibilidad (en 2,2% de los pacientes y <1% de los tratados con Visudyne) en forma de quemadura solar después de una exposición al sol, por lo general en las 24 horas después del tratamiento con Visudyne. Estas reacciones deben evitarse al seguir las instrucciones sobre protección de fotosensibilidad indicadas en la sección 4.4.

<sup>5</sup> Dolor de espalda y dolor torácico asociados a la perfusión, que pueden irradiarse a otras áreas, incluyendo pero no limitado a, la pelvis, cintura escapular o caja torácica.

<sup>6</sup> La incidencia más alta de dolor de espalda durante la perfusión en el grupo Visudyne no se relacionó con ninguna evidencia de hemólisis ni de reacción alérgica y en general se resolvió al final de la perfusión.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

La sobredosificación del medicamento y/o de la luz en el ojo tratado puede provocar la pérdida de selectividad del tratamiento, pudiendo afectar a los vasos normales de la retina, con la posibilidad de una disminución de la visión severa.

Una sobredosificación del medicamento puede prolongar el periodo durante el cual el paciente es fotosensible. En estos casos, el paciente debe prolongar la protección de la piel y ojos de la luz solar directa o de la luz interior brillante, durante un periodo proporcional a la sobredosificación.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Agentes antineovascularización, código ATC: S01LA01

#### Mecanismo de acción

La verteporfina es un derivado monoácido de la benzoporfirina (BPD-MA) que consiste en una mezcla 1:1 de los regioisómeros BPD-MA<sub>C</sub> y BPD-MA<sub>D</sub> de igual actividad. Se usa como medicamento activado por la luz (fotosensibilizador).

En sí misma, la dosis clínicamente recomendada de verteporfina no es citotóxica. Solamente da lugar a agentes citotóxicos cuando se activa por la luz en presencia de oxígeno. Cuando la energía absorbida por la porfirina se transfiere al oxígeno, se generan singletes de oxígeno de corta duración altamente reactivos. Los singletes de oxígeno provocan lesiones en las estructuras biológicas que se encuentran dentro del intervalo de difusión, lo que conduce a la oclusión vascular local, daño celular y, en determinadas condiciones, la muerte celular.

La selectividad de la Terapia Fotodinámica (TFD) cuando se usa verteporfina se basa, además de una exposición a la luz localizada, en la captación selectiva y rápida, y la retención de verteporfina por parte de células en fase de proliferación rápida, incluyendo el endotelio de la neovascularización coroidea.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Degeneración macular asociada a la edad con lesiones subfoveales predominantemente clásicas*

Visudyne se ha estudiado en dos ensayos multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (BPD OCR 002 A y B o Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy [TAP]). Se incluyeron un total de 609 pacientes (402 con Visudyne, 207 con placebo).

El objetivo era demostrar la eficacia y seguridad a largo plazo de la terapia fotodinámica con verteporfina, para limitar la disminución de la agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidea subfoveal causada por una degeneración macular asociada a la edad.

La variable de eficacia primaria fue la tasa de respondedores, definida como la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras (equivalente a 3 líneas) de agudeza visual (medida con el optotipo ETDRS) en el mes 12, en relación al valor basal.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión para el tratamiento: pacientes mayores de 50 años, presencia de NVC secundaria a DMAE, presencia de componentes de una lesión clásica en la NVC (definida como un área bien delimitada de fluorescencia en la angiografía), la NVC localizada en la zona subfoveal (incluido el centro geométrico de la zona no vascular de la fovea), área de NVC componente clásico más oculto  $\geq 50\%$  del total de la superficie de la lesión, longitud mayor de la lesión  $\leq 9$  áreas de disco, Estudio de Fotocoagulación Macular (MPS), y agudeza visual mejor corregida entre 34 y 73 letras (es decir, aproximadamente 20/40 y 20/200) en el ojo tratado. Se permitió la presencia de lesiones de NVC ocultas (fluorescencia no bien delimitada en el angiograma).

Los resultados indican que, a los 12 meses, Visudyne fue estadísticamente superior al placebo en cuanto a la proporción de pacientes que responden al tratamiento. Estos ensayos demostraron una diferencia del 15% entre los grupos de tratamiento (61% en los pacientes tratados con Visudyne frente al 46% en los pacientes tratados con placebo,  $p<0,001$ , análisis por ITT). Esta diferencia del 15% entre los grupos de tratamiento se confirmó a los 24 meses (53% con Visudyne frente al 38% con placebo,  $p<0,001$ ).

El subgrupo de pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas (N=243; 159 con Visudyne, 84 con placebo) presentó con mayor probabilidad, un mayor beneficio del tratamiento. A los 12 meses, estos pacientes mostraron una diferencia del 28% entre los grupos de tratamiento (67% para los pacientes con Visudyne comparado con el 39% en los pacientes con placebo,  $p<0,001$ ); este beneficio se mantuvo a los 24 meses (59% frente al 31%,  $p<0,001$ ).

Con relación a la extensión TAP:

En pacientes seguidos desde el mes 24 en adelante y tratados de forma no controlada y abierta con Visudyne según necesidad, los datos de la extensión a largo plazo sugieren que los resultados visuales del mes 24 pueden mantenerse hasta 60 meses.

En el estudio TAP, en todos los tipos de lesión, el número medio de tratamientos por año fue 3,5 en el primer año después del diagnóstico y 2,4 en el segundo, para la fase del estudio randomizada y controlada con placebo; y 1,3 en el tercer año, 0,4 en el cuarto y 0,1 en el quinto año, para la fase de extensión abierta.

No se identificó ningún dato de seguridad adicional.

#### Degeneración macular asociada a la edad con lesiones ocultas sin componente clásico

El beneficio del producto en la población de pacientes con DMAE que tienen una NVC subfoveal oculta con evidencia de una progresión de la enfermedad reciente o en curso no ha sido demostrado de forma consistente.

Se llevaron a cabo dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, durante 24 meses (BPD OCR 003 AMD o Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD [VIP-AMD], y BPD OCR 013 o Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization [VIO]) en pacientes con DMAE caracterizada por una NVC subfoveal oculta sin componente clásico.

El ensayo VIO incluyó pacientes con NVC subfoveal oculta sin componente clásico con un nivel de agudeza visual de 73-34 letras (20/40-20/200), y pacientes con lesiones >4 áreas de disco MPS con una agudeza visual basal <65 letras (<20/50). En este ensayo se incluyeron 364 pacientes (244 verteporfina, 120 placebo). El parámetro de eficacia primario fue el mismo que en TAP (ver apartado anterior), con un objetivo adicional definido al mes 24. También se definió otro parámetro de eficacia: la proporción de pacientes que perdieron menos de 30 letras (equivalente a 6 líneas) de agudeza visual a los meses 12 y 24 en relación al valor basal. El ensayo no mostró resultados estadísticamente significativos en el parámetro de eficacia primario al mes 12 (tasa de respondedores a 15 letras 62,7% frente a 55,0%,  $p=0,150$ ; tasa de respondedores a 30 letras 84,0% frente a 83,3%,  $p=0,868$ ) ni al mes 24 (tasa de respondedores a 15 letras 53,3% frente a 47,5%,  $p=0,300$ ; tasa de respondedores a 30 letras 77,5% frente a 75,0%,  $p=0,602$ ). Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron Visudyne, comparado con los que recibieron placebo, experimentaron acontecimientos adversos (88,1% frente a 81,7%), efectos adversos relacionados (23,0% frente a 7,5%), acontecimientos que conllevaron una interrupción del tratamiento (11,9% frente a 3,3%) y acontecimientos que resultaron en muerte ( $n=10$  [4,1%] frente a  $n=1$  [0,8%]). Ninguna muerte se consideró relacionada con el tratamiento.

El ensayo VIP-AMD incluyó pacientes con NVC subfoveal oculta sin componente clásico con un nivel de agudeza visual >50 letras (20/100). Este ensayo también incluyó pacientes con NVC con componente clásico, con un nivel de agudeza visual >70 letras (20/40). En este ensayo fueron incluidos 339 pacientes (225 verteporfina, 114 placebo). El parámetro de eficacia fue el mismo que en TAP y VIO (ver apartado anterior). Al mes 12, el ensayo no mostró resultados estadísticamente significativos en cuanto al parámetro de eficacia primario (tasa de respondedores 49,3% frente a 45,6%,  $p=0,517$ ). Al mes 24, se observó una diferencia estadísticamente significativa del 12,9% a favor de Visudyne comparado con placebo (46,2% frente a 33,3%,  $p=0,023$ ). Un grupo de pacientes que presentaban lesiones ocultas sin componente clásico ( $n=258$ ) mostraron una diferencia estadísticamente significativa del 13,7% a favor de Visudyne comparado con placebo (45,2% frente a 31,5%,  $p=0,032$ ). Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron Visudyne, comparado con los que recibieron placebo, experimentaron acontecimientos adversos (89,3% frente a 82,5%), efectos adversos relacionados (42,7% frente a 18,4%) y acontecimientos que conllevaron interrupción del tratamiento (6,2% frente a 0,9%). Un menor porcentaje de pacientes que recibieron Visudyne tuvieron acontecimientos que resultaron en muerte ( $n=4$  [1,8%] frente a  $n=3$  [2,6%]); ninguna muerte se consideró relacionada con el tratamiento.

### Miopía patológica

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble enmascarado, controlado con placebo, aleatorizado (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]), en pacientes con neovascularización coroidea subfoveal causada por miopía patológica. En el ensayo fueron reclutados un total de 120 pacientes (81 Visudyne, 39 placebo). La posología y retratamientos fueron los mismos que para los ensayos en DMAE.

Al mes 12, se observó un beneficio de Visudyne en cuanto al objetivo primario de eficacia (porcentaje de pacientes que perdieron menos de 3 líneas de agudeza visual) - 86% para Visudyne frente a 67% para placebo,  $p=0,011$ . El porcentaje de pacientes que perdieron menos de 1,5 líneas fue del 72% para Visudyne y del 44% para placebo ( $p=0,003$ ).

Al mes 24, el 79% de pacientes Visudyne frente al 72% de pacientes placebo habían perdido menos de 3 líneas de agudeza visual ( $p=0,38$ ). El porcentaje de pacientes que perdieron menos de 1,5 líneas fue del 64% para Visudyne y del 49% para placebo ( $p=0,106$ ).

Esto indica que el beneficio clínico podría disminuir con el tiempo.

Con relación a la extensión VIP-PM:

En pacientes seguidos desde el mes 24 en adelante y tratados de forma no controlada y abierta con Visudyne según necesidad, los datos de la extensión a largo plazo sugieren que los resultados visuales del mes 24 pueden mantenerse hasta 60 meses.

En el estudio VIP-PM en miopía patológica, el número medio de tratamientos por año fue 3,5 en el primer año después del diagnóstico y 1,8 en el segundo, para la fase del estudio randomizada y controlada con placebo; y 0,4 en el tercer año, 0,2 en el cuarto y 0,1 en el quinto año, para la fase de extensión abierta.

No se identificó ningún dato de seguridad adicional.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los dos regioisómeros de la verteporfina presentan propiedades farmacocinéticas de distribución y eliminación similares y por ello desde la perspectiva farmacocinética ambos isómeros se consideran verteporfina en conjunto.

### Distribución

La  $C_{max}$  después de una perfusión durante 10 minutos de 6 y 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal es aproximadamente de 1,5 y 3,5 microgramos/ml, respectivamente. Tras una perfusión de 10 minutos en una rango de dosis de 3-14 mg/m<sup>2</sup> se ha notificado un volumen de distribución de alrededor de 0,60 l/kg en el estado estacionario y un aclaramiento de alrededor de 101 ml/h/kg. Se observó una variabilidad interindividual máxima del doble en cuanto a concentraciones plasmáticas en la  $C_{max}$  (inmediatamente después de terminar la perfusión) y en el momento de aplicación de la luz, con cada dosis de Visudyne administrada.

En sangre humana completa, el 90% de verteporfina se encuentra en plasma y el 10% en células sanguíneas, del cual muy poca cantidad se asocia a membranas. En el plasma humano, el 90% de verteporfina está unido a fracciones de lipoproteínas plasmáticas y aproximadamente un 6% a la albúmina.

### Biotransformación

El grupo éster de la verteporfina se hidroliza a través de las esterasas plasmáticas y hepáticas, conduciendo a la formación de un diácido derivado de la benzoporfirina (BPD-DA). El BPD-DA es también una sustancia fotosensibilizante, pero su exposición sistémica es baja (5-10% de la exposición de verteporfina, indicando que la mayor parte del principio activo se elimina sin sufrir ninguna modificación). Los estudios *in vitro* no mostraron ninguna implicación significativa del metabolismo oxidativo por los enzimas del citocromo P450.

### Eliminación

Los valores medios indicativos de la semivida de eliminación plasmática fueron de aproximadamente 5-6 horas para la verteporfina.

La excreción combinada de verteporfina y BPD-DA en la orina humana fue inferior al 1%, indicando una excreción biliar.

### Linealidad/No linealidad

El grado de exposición y la concentración plasmática máxima son proporcionales a la dosis comprendida entre 6 y 20 mg/m<sup>2</sup>.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)*

A pesar de que los valores medios plasmáticos para la  $C_{max}$  y la AUC en pacientes de edad avanzada que recibieron verteporfina son más elevados que en voluntarios o pacientes jóvenes, estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

### Insuficiencia hepática

En un ensayo llevado a cabo en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como dos pruebas de función hepática con resultados anormales en el momento del reclutamiento), los valores de AUC y de  $C_{max}$  no fueron significativamente diferentes a los del grupo control. Sin embargo, la vida media aumentó de manera significativa en aproximadamente un 20%.

### Insuficiencia renal

No se ha notificado ningún ensayo relativo a la farmacocinética de la verteporfina en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal de la verteporfina y su metabolito es mínima (<1% de la dosis de verteporfina) y por lo tanto, es poco probable que hayan cambios clínicamente significativos en la exposición a la verteporfina en pacientes con insuficiencia renal.

### Grupos étnicos/razas

Se ha notificado que la farmacocinética de la verteporfina es similar en hombres sanos Caucásicos y Japoneses tras una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> mediante una perfusión de 10 minutos.

### Efectos del género

A la dosis prevista, el género no afecta los parámetros farmacocinéticos de forma significativa.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad a dosis única y a dosis repetida

La toxicidad aguda y dependiente de la luz de la verteporfina se caracterizó por daño localizado de tejidos profundos dependiente de la dosis como consecuencia del efecto farmacológico de la TFD con verteporfina. La toxicidad observada tras dosis múltiples de verteporfina sin luz se asoció principalmente a efectos sobre el sistema hematopoyético. La extensión y gravedad de estos efectos fueron consistentes entre todos los estudios y dependientes de la dosis del fármaco y de la duración de la dosificación.

### Toxicidad oftálmica

Los niveles de toxicidad ocular en conejos y monos sanos, particularmente sobre retina y coroides, se correlacionaron con la dosis de medicamento, la dosis de luz y la duración del tratamiento con luz. Un estudio de toxicidad retiniana en perros sanos con verteporfina intravenosa y luz ambiental sobre el ojo, no mostró toxicidad ocular relacionada con el tratamiento.

### Toxicidad reproductiva

En ratas preñadas, dosis de verteporfina de 10 mg/kg/día por vía intravenosa (aproximadamente 40 veces la exposición en humanos a la dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> en base a la  $AUC_{inf}$  en ratas hembras) se asociaron a un aumento en la incidencia de anoftalmia/microftalmia y dosis de 25 mg/kg/día (aproximadamente 125 veces la exposición en humanos a la dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> en base a la  $AUC_{inf}$  en ratas hembras) se asociaron a un aumento en la incidencia de costillas sinuosas y anoftalmia/microftalmia. No se observó ningún efecto teratogénico en conejos a dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 20 veces la exposición en humanos a la dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> en base al área de superficie corporal).

Tras la administración intravenosa de verteporfina no se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad en ratas machos o hembras a una dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 60 y 40 veces la exposición en humanos a la dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> en base a la  $AUC_{inf}$  en ratas machos y hembras, respectivamente).

### Carcinogenicidad

No se ha llevado a cabo ningún estudio para evaluar el potencial carcinogénico de la verteporfina.

## Mutagenicidad

La verteporfina no fue genotóxica en ausencia o en presencia de luz en la serie habitual de ensayos de genotoxicidad. Sin embargo, la terapia fotodinámica (TFD) induce la formación de especies de oxígeno reactivas y se ha notificado que causa daños en el ADN incluyendo roturas en la cadena del ADN, sitios álcali lábiles, degradación del ADN y enlaces cruzados entre el ADN y las proteínas, que pueden dar lugar a aberraciones cromosómicas, intercambios de cromátidas hermanas (ICH) y mutaciones. Se desconoce cómo el potencial de daño en el ADN de los agentes de la TFD se traduce en un riesgo para los humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Fosfatidilglicerol de huevo  
Dimiristoil-fosfatidilcolina  
Palmitato de ascorbilo  
Hidroxitolueno butilado (E321)

### **6.2 Incompatibilidades**

Visudyne precipita en una solución de cloruro de sodio. No usar una solución de cloruro de sodio normal ni otras soluciones parenterales.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Periodo de validez en el vial sellado

4 años

#### Periodo de validez después de su reconstitución y dilución

La estabilidad química y física durante la utilización ha sido demostrada durante 4 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación previos a su utilización son responsabilidad del manipulador y no deben ser más de 4 horas por debajo de 25°C y protegido de la luz.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

15 mg de polvo para solución para perfusión en un vial de vidrio (tipo I) de un solo uso, sellado con un tapón de bromobutilo y un cierre “flip-off” de aluminio.

El envase contiene 1 vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Reconstituir Visudyne en 7,0 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener 7,5 ml de una solución, con una concentración de 2,0 mg/ml. Visudyne reconstituido es una solución opaca de color verde oscuro. Se recomienda que Visudyne reconstituido se compruebe visualmente antes de la administración en cuanto a la presencia de partículas y la decoloración. Para conseguir una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (ver sección 4.2), se diluirá la cantidad necesaria de solución de Visudyne en una solución de dextrosa 50 mg/ml (5%) para perfusión hasta un volumen final de 30 ml. No debe usarse una solución de cloruro de sodio (ver sección 6.2). Se recomienda utilizar un filtro estándar para la vía de perfusión con membranas hidrofílicas (tales como polietersulfon) de un tamaño de poro no inferior a 1,2 micrómetros.

El vial y cualquier resto de solución reconstituida no utilizada deben desecharse después de su uso (un solo uso).

Si se vierte el material, debe recogerse con un paño ligeramente húmedo. Evitar el contacto con los ojos y la piel. Se aconseja utilizar guantes de goma y protección ocular. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/140/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27/julio/2000

Fecha de la última renovación: 05/mayo/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>