

VISUDYNE®

verteporfina

APRESENTAÇÕES

Visudyne® 15 mg – embalagens contendo 1 frasco-ampola de pó líofilo para solução para infusão intravenosa.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de pó líofilo para solução para infusão intravenosa de Visudyne® contém 15 mg de verteporfina; um pó verde escuro a preto. Após reconstituição, 1 mL contém 2 mg de verteporfina; 7,5 mL da solução reconstituída contém 15 mg de verteporfina.

Excipientes: lactose, butilhidroxitolueno, ácido L-ascórbico 6-palmitato, fosfatidilglicerol e fosfatidilcolina de dimiristoila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Visudyne® é indicado para o tratamento de pacientes com Neovascularização Coroidiana Subfoveal (NVC):

- predominantemente clássica ou oculta, secundária à degeneração macular relacionada à idade
- secundária à miopia patológica, síndrome de histoplasmose ocular presumida ou outras afecções maculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Degeneração Macular Relacionada à Idade com neovascularização coroidal subfoveal (NVC) predominantemente clássica**

Visudyne® foi estudado em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados (BPD OCR 002 A e B). Um total de 609 pacientes foi incluído (402 para Visudyne®, 207 para placebo) [1, 2, 3]. O objetivo foi demonstrar a eficácia e segurança a longo prazo da terapia fotodinâmica (TFD) com verteporfina em limitar a diminuição na acuidade visual em pacientes com neovascularização coroidiana subfoveal (NVC) devido a DMRI [4].

A variável de eficácia primária foi a taxa de resposta, definida como a proporção de pacientes que perderam menos de 15 letras (equivalente a 3 linhas) na acuidade visual (medida com quadros ETDRS) no mês 12 em relação à medida inicial (baseline).

Critérios de inclusão dos estudos: pacientes com mais de 50 anos, presença de NVC secundária a DMRI, presença de componentes de lesão clássica da NVC (definida como uma área bem demarcada por fluorescência na angiografia), NVC subfoveal localizada (envolvendo o centro geométrico da zona avascular foveal), área clássica e oculta com NVC $\geq 50\%$ da superfície total da lesão, maior dimensão linear de toda a lesão ≤ 9 áreas de disco em Estudo de Fotocoagulação Macular (EFM) e a melhor acuidade visual corrigida entre 34 e 73 letras (aproximadamente 20/40 e 20/200) no olho tratado. A presença de lesões de NVC oculta (fluorescência pouco definida no angiograma) foi permitida. Durante estes estudos foi permitido re-tratamento a cada 3 meses, se os angiogramas de fluoresceína mostrassem qualquer recorrência ou persistência de líquido.

Os resultados indicaram que, após 12 meses, Visudyne® foi estatisticamente superior ao placebo em relação à proporção de pacientes respondendo ao tratamento. Os estudos mostraram uma diferença de 15% entre os grupos de tratamento (61% para os pacientes tratados com Visudyne®, comparado a 46% dos pacientes tratados com placebo, $p < 0,001$, análise ITT). Esta diferença de 15% entre os grupos de tratamento foi confirmada também após 24 meses (53% para Visudyne® versus 38% para placebo, $p < 0,001$).

O subgrupo de pacientes com lesões NVC predominantemente clássicas (componente clássico compreendendo 50% ou mais da área da lesão) ($N = 242$; 159 para Visudyne®, 83 para placebo) tinha maior probabilidade de apresentar um benefício maior com o tratamento. Após 12 meses, estes pacientes mostraram uma diferença de 28% entre os grupos de tratamento (67% para os pacientes de Visudyne® comparado a 39% para os pacientes do placebo, $p < 0,001$) [5] e este benefício foi mantido após 24 meses (59% versus 31%, $p < 0,001$).

Perda grave da visão (≥ 6 linhas de acuidade visual em relação ao basal) foi apresentada somente por 12% dos pacientes tratados com Visudyne®, comparado a 33% dos pacientes tratados com placebo no mês 12, e por 15% dos pacientes tratados com Visudyne®, comparado a 36% dos pacientes tratados com placebo no mês 24.

Dados de um estudo de extensão aberto, não-controlado (estudo de extensão TAP A + B) realizado em pacientes recebendo Visudyne® acompanhados a partir do mês 24 conforme necessidade, sugerem que os resultados de visão no mês 24 podem ser sustentados até 60 meses [6]. Nenhuma preocupação adicional de segurança foi identificada no estudo de extensão.

Para todos os tipos de lesão observadas no estudo TAP, a média do número de tratamentos por ano foi 3,5 no primeiro ano e 2,4 no segundo ano (para fase placebo-controlada), 1,3 no terceiro ano, 0,4 no quarto ano e 0,1 no quinto ano (fases aberta – estudo de extensão) [6].

Degeneração Macular Relacionada à Idade com lesões subfoveais ocultas sem componente clássico

Dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, de 24 meses BPD OCR 003 AMD (verteporfina em terapia fotodinâmica - AMD [VIP-AMD]) e BPD OCR 013 (Visudyne® na neovascularização Coroidiana oculta [VIO]) foram conduzidos em pacientes com DMRI caracterizada por NVC subfoveal oculta sem componente clássico [4].

No estudo BPD OCR 003 AMD, foi mostrado um o benefício estatisticamente significativo do tratamento em 2 anos, porém este mesmo benefício não foi confirmado no segundo estudo BPD OCR 013. Sendo assim, o benefício de Visudyne® nestes pacientes não foi demonstrado de forma consistente. Os detalhes dos resultados dos estudo estão resumidos a seguir [4].

O BPD OCR 003 AMD incluiu pacientes com membrana NVC oculta sem componente clássico, com acuidade visual \geq 50 letras (20/100), ou então, NVC com lesões clássicas com acuidade visual \geq 70 letras (20/40). Foram envolvidos neste estudo 339 pacientes (225 para verteporfina, 114 para placebo). O parâmetro de eficácia foi o mesmo do BPD OCR 002 (mencionado anteriormente) [4]. No mês 12, embora o parâmetro de eficácia secundário (como alterações na acuidade visual e sensibilidade ao contraste, resultados angiográficos, desenvolvimento de componentes clássicos em pacientes somente com NVC oculta) tenha sido estatisticamente significativo a favor do Visudyne®, o estudo não mostrou qualquer resultado estatisticamente significativo no parâmetro de eficácia primária (taxa de resposta).

No entanto, no mês 24, foi observada uma diferença estatisticamente significante de 12,9% a favor de Visudyne® comparado ao placebo (46,2% *versus* 33,3%, $p = 0,023$). Um grupo de pacientes que tinha lesões ocultas sem componente clássico ($N = 258$) mostrou diferença estatisticamente significativa de 13,7% a favor do Visudyne® comparado ao placebo (45,2% *versus* 31,5%, $p = 0,032$).

Análises exploratórias do subgrupo sugeriram que o benefício do tratamento foi maior para pacientes com lesões ocultas sem componentes clássicos, que apresentavam lesões pequenas ($< 4\text{MPS-DA}$) ou níveis menores de visão ($AV < 65$ letras) no basal ($N = 187$). Nestes pacientes, a diferença da taxa de resposta foi de 26,2% a favor de Visudyne® comparado aos pacientes do placebo (51,2% *versus* 25% no mês 24, $p < 0,001$) [7, 8].

O estudo BPD OCR 013 incluiu pacientes com membrana NVC oculta sem componente clássico, com uma acuidade visual de 73-34 letras (20/40-20/200) e pacientes com lesões > 4 áreas do disco de MPS e com acuidade visual basal inferior a 65 letras ($< 20/50$). 364 pacientes (244 verteporfina, 120 placebo) foram incluídos neste estudo. O parâmetro de eficácia primária foi o mesmo como na BPD OCR 002 e BPD OCR 003 AMD (vide acima), com um desfecho adicional de 24 meses definido. Outro parâmetro de eficácia foi também definido: a proporção de pacientes que perderam menos de 30 letras (equivalente a 6 linhas) de acuidade visual aos 12 e 24 meses em relação à linha de base. O estudo não mostrou resultados estatisticamente significativos sobre o parâmetro de eficácia primário no mês 12 (taxa de resposta de 15 letras de 62,7% *versus* 55,0%, $p = 0,158$; taxa de resposta de 30 letras de 84,0% *versus* 83,3%, $p = 0,868$) ou no mês 24 (taxa de resposta de 15 letras 53,3% *versus* 47,5%, $p = 0,300$; taxa de resposta de 30 letras de 77,5% *versus* 75,0%, $p = 0,602$) [4].

Miopia patológica

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado BPD OCR 003 PM (verteporfina em terapia fotodinâmica – miopia patológica [VIP-PM]) [9], foi conduzido em pacientes com neovascularização coroidiana subfoveal secundária à miopia patológica. Um total de 120 pacientes (81 para Visudyne®, 39 para placebo) foram incluídos no estudo.

A dosagem e a elegibilidade ao re-tratamento foram as mesmas dos estudos de DMRI. Uma análise planejada de segurança e eficácia foi conduzida nos meses 12 e 24, com 96% e 95% dos pacientes completando cada parte do estudo, respectivamente.

No mês 12, a diferença entre os grupos de tratamento favoreceu estatisticamente o Visudyne®. Para o parâmetro de eficácia primária (porcentagem de pacientes que perderam menos de 3 linhas de acuidade visual), estes pacientes mostraram uma diferença de aproximadamente 20% entre os grupos (86% para Visudyne® *versus* 67% para placebo, $p = 0,011$). A porcentagem de pacientes com visão estabilizada (perda de visão menor que 1,5 linhas) foi de 72% (Visudyne®) *versus* 44% (placebo), mostrando diferença de 28% entre os grupos de tratamento ($p = 0,003$). Vinte e seis pacientes tratados com Visudyne® (32%) e 6 pacientes tratados com placebo (15%) ganharam mais de uma linha de acuidade visual [10].

No mês 24, a porcentagem de pacientes que perderam menos de 3 linhas de acuidade visual foi de 79% para pacientes de Visudyne® e 72% para pacientes do placebo, mostrando uma diferença de 7% entre os grupos ($p = 0,381$), não estatisticamente significativa. A diferença entre pacientes de Visudyne® e placebo que perderam menos de 1,5 linhas foi de 16% (64% para Visudyne® *versus* 49% para placebo, $p = 0,106$). Trinta e dois pacientes tratados com Visudyne® (40%) ganharam mais de uma linha de visão, 10 dos quais mais de 3 linhas. Em comparação, 5 pacientes tratados com placebo (13%) melhoraram uma linha ou mais e nenhum melhorou 3 linhas ou mais.

Dados de um estudo de extensão aberto, não-controlado (estudo de extensão VIP-PM) realizado em pacientes recebendo tratamento com Visudyne® , acompanhados a partir do mês 24, sugerem que os resultados de visão no mês 24 podem ser sustentados por até 60 meses [11]. Nenhuma preocupação adicional de segurança foi identificada no estudo de extensão [12].

No estudo VIP-PM de miopia patológica, a média do número de tratamentos por ano foi 3,5 no primeiro ano e 1,8 no segundo ano (fases placebo-controlada), 0,4 no terceiro ano, 0,2 no quarto e 0,1 no quinto ano (fases abertas – estudo de extensão).

Histoplasmose ocular presumida

Um estudo aberto (BPD OCR 004) [13, 14] foi conduzido em pacientes com NVC causada por síndrome de histoplasmose ocular. Um total de 26 pacientes foi tratado com Visudyne® no estudo. A posologia e retratamentos foram os mesmos dos estudos de DMRI. Após a terapia com Visudyne®, a acuidade visual melhorou 7 ou mais letras em relação ao basal em 46% dos pacientes após 24 meses de acompanhamento, com 36% dos pacientes ganhando 15 ou mais letras de acuidade visual. Estes resultados mostram que a terapia com verteporfina demonstrou uma melhora na visão comparada à progressão natural da doença, que resulta na perda de visão [15].

Dados de um estudo de extensão aberto, não-controlado (estudo de extensão VOH) realizado em pacientes acompanhados do mês 24 em diante e recebendo tratamento com Visudyne® de acordo com a necessidade sugerem que os resultados de visão no mês 24 podem ser sustentados por até 48 meses [16]. Nenhuma preocupação adicional de segurança foi identificada no estudo de extensão.

No estudo VOH que avaliou pacientes com suspeita de histoplasmose ocular, a média do número de tratamentos por ano foi 2,9 no primeiro ano, e 1,2 no segundo, 0,2 no terceiro ano e 0,1 no quarto ano [16].

Referências bibliográficas

1. Strong A, Hao Y, Haynes L. A randomized, placebo-controlled, masked, multicenter, Phase III study of the treatment of subfoveal choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD) using photodynamic therapy (PDT) with verteporfin for injection. Protocol BPD OCR 002A 24 Months Results. Study report No. CR-99010; 5 June 2000. Part FollowUp Measure 2, Integrated efficacy summary Jun 2000. Vol 2-4. [1] (dados em arquivo).
2. Strong A, Hao Y, Haynes L. A randomized, placebo-controlled, masked, multicenter, Phase III study of the treatment of subfoveal choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD) using photodynamic therapy (PDT) with verteporfin for injection. Protocol BPD OCR 002B 24 Months Results. Study report No. CR-99011; 5 June 2000. Part FollowUp Measure 2, Integrated efficacy summary Jun 2000. Vol. 5-7. [2] (dados em arquivo).
3. TAP ISE 2000. Visudyne (Verteporfin for Injection) – Efficacy Summary of the two randomized studies combined OCR 002 A and B (24 months follow-up). June 2000, QLT Report No.: CR-00015. Part IV Variation_01_II_PM, Oct 2000. Vol. 12, Ref-4. [34] (dados em arquivo).
4. [Visudyne 2.5 Clinical Overview] – Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Indications, Dosage and administration and Clinical studies, Novartis. 21-Dec-2011. [71]
5. Bressler NM. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. Arch Ophthalmol 2001;119(2):198-207. MD09720 [3]
6. Kaiser PK, Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group (2006) Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension. TAP Report No. 8. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 244:1132-42. [75]
7. Arnold J, Barbezetto I, Birngrube R, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Fish GE, Flaxel CJ, Gragouda, ES, Harvey P, Kaiser PK, Koester JM, Lewis H, Lim JI, Ma C, Meredith TA, Miller JW, Mones J, Murphy SA, Pieramici DJ, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Schachat AP, Schmidt-Erfurth U, Singerman L, Strong HA, Stur M, Williams GA. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in photodynamic (VIP) therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001; 131/5: 541-560. MD10184. [4]
8. Reaves A, Koester J, Ryan P. A randomized, placebo-controlled, masked, multicenter, Phase IIIB study of the treatment of new subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration or pathologic

myopia using photodynamic therapy with verteporfin for injection. Protocol BPD OCR 003AMD 24 Months Results. Study report No. CR-00047; 14 August 2001. Part IV Variation_05_II_Occult. [5]

9. Reaves A, Koester J, Ryan P. A randomized, placebo-controlled, masked, multicenter, Phase IIIB study of the treatment of new subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration or pathologic myopia using photodynamic therapy with verteporfin for injection. Protocol BPD OCR 003AMD 24 Months Results. Study report No. CR-00047; 14 August 2001. Part IV FollowUp Measure 1 BPD OCR 003MP 24 Months , July 2001. [35]

10. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial—VIP report no. 1. *Ophthalmol* 2001; 108(5);841-852. MD10179. [6]

11. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. (2003). Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial – VIP report no 3. *Ophthalmology*; 110:667-673. [74]

12. Brown A, Mitchko M, D'Addamio G. Open-Label Extension Study Follow-up of A Randomized, Placebo-Controlled, Masked, Multicenter, Phase IIIB Study of the Treatment of New Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration or Pathologic Myopia using Photodynamic Therapy with Liposomal BPD MA (verteporfin) (VIP PM Extension). Protocol BPD OCR 003 PM Extension, 60 Months Results. Clinical Study Report No.CR-04005. 01 Apr 04. [63]

12. Reaves A, Gray T, Ryan P. An open-label, multicenter, safety and effect on visual acuity study of the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to ocular histoplasmosis syndrome (OHS) using photodynamic therapy with Verteporfin for Injection. Protocol BPD OCR 004. 2000 (b). QLT Report CR-00033. Part IV Variation_01_II_PM Oct 2000. Vol. 6, Ref-2. [7] (dados em arquivo).

12. Reaves A, Koester J, Ryan P. An open-label, multicenter, safety and effect on visual acuity study of the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to ocular histoplasmosis syndrome (OHS) using photodynamic therapy with verteporfin for injection. Protocol BPD OCR 004, 24 Months results. Study report CR-01026, 4 December 2001. Part Clinical Study Report BPD OCR 004 OHS 24 Mns Results Dec 2001. Vol. 1-4. [36] (dados em arquivo).

15. [Rosenfeld PJ, Saperstein DA, Bressler NM, et al. (2004)] Photodynamic therapy with verteporfin in ocular histoplasmosis: Uncontrolled, open-label 2 year study. *Ophthalmology*; 111:1725-1733. [76]

16. Brown A, Kapik B, Kittur A. An Open-Label, Multicenter, Safety and Effect on Visual Acuity Study of the Treatment of Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Ocular Histoplasmosis Syndrome using Photodynamic Therapy with Liposomal BPD-MA (verteporfin) (Extension). Protocol BPD OCR 004 Extension Study, 48 months Results. Clinical Study Report No.CR-01026. 15 Mar 04. [64] (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agente para distúrbio ocular vascular, agente anti neovascularização, **código ATC** S01LA01

Farmacodinâmica

A verteporfina, que também é conhecida como anel monoácido A derivado benzoporfirínico (BPD-MA), consiste de uma mistura 1:1 dos regioisômeros igualmente ativos BPD-MA_C e BPD-MA_D. A verteporfina é utilizada como um fármaco ativado pela luz (fotossensibilizante). Os regioisômeros foram reportados por terem propriedade fotodinâmica similar.

A verteporfina produz agentes citotóxicos somente quando é ativada pela luz na presença de oxigênio. Quando a energia absorvida pela porfirina é transferida para o oxigênio, há formação de oxigênio-singlete de vida curta, altamente reativo. O oxigênio-singlete causa danos às estruturas biológicas na sua faixa de difusão, resultando em oclusão vascular local, dano celular e, sob certas condições, morte celular.

A seletividade da Terapia Fotodinâmica (TFD) utilizando-se a verteporfina é baseada na exposição localizada de radiação luminosa e na recaptura rápida e na retenção seletiva da verteporfina por células que se proliferam rapidamente como, por exemplo, o endotélio neovascular coroidiano.

Farmacocinética

Os dois regioisômeros de verteporfina exibem propriedades farmacocinéticas semelhantes de distribuição e eliminação e ambos os isômeros são considerados, do ponto de vista farmacocinético, verteporfina.

Distribuição

A $C_{\text{máx}}$ após uma infusão de 10 minutos de 6 e 12 mg/m² de área de superfície corporal, na população alvo, é de aproximadamente 1,5 e 3,5 microgramas/mL, respectivamente. O volume de distribuição de cerca de 0,60 L/kg no estado equilíbrio e o clearance (depuração) de cerca de 101 mL/h/kg tem sido relatada seguida pela infusão de 10 minutos na faixa de dose de 3-14 mg/m². Foi encontrada uma variação interindividual de no máximo duas vezes, nas concentrações plasmáticas no $C_{\text{máx}}$ (imediatamente após o final da infusão) e no momento de exposição à luz para cada nível de dose de Visudyne[®] estudada.

No plasma humano, 90% da verteporfina está ligada às frações lipoproteicas do plasma e aproximadamente 6% está associada à albumina.

Metabolismo

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

Eliminação

Após infusão intravenosa, a verteporfina exibe uma eliminação biexponencial.

Os valores médios de meia-vida de eliminação plasmática variam de 5 – 6 horas para verteporfina. A excreção combinada de verteporfina e BPD-DA na urina humana foi menor que 1%, sugerindo excreção biliar.

Linearidade da dose

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

Populações especiais

- Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)

A $C_{\text{máx}}$ de verteporfina é um pouco maior (26% para a dose proposta de 6 mg/m²) em idosos do que as observadas em jovens voluntários saudáveis, podendo resultar em uma maior exposição nesses pacientes. A relevância clínica desta diferença relacionada à idade é pequena, uma vez que a avaliação do risco/benefício observada na população alvo é favorável.

- Insuficiência hepática

Em um estudo dos pacientes com comprometimento hepático leve (definido como tendo dois testes de função hepática anormais no momento da inclusão do estudo), a AUC e $C_{\text{máx}}$ não foram significativamente diferentes do grupo controle. No entanto, a meia-vida foi significativamente aumentada em aproximadamente 20% dos pacientes.

- Insuficiência renal

Não há relatos nos estudos sobre a farmacocinética de verteporfina em pacientes com insuficiência renal. A excreção renal de verteporfina e do seu metabólito é mínima (<1% da dose de verteporfina) e, portanto, alterações clinicamente significativas devido à exposição da verteporfina em pacientes com insuficiência renal é improvável.

- Grupos étnicos / raças

A farmacocinética da verteporfina tem sido relatada ser semelhante em voluntários caucasianos e japoneses saudáveis, após uma dose de 6 mg/m² por uma infusão de 10 minutos.

- Efeitos de gênero

Nas doses recomendadas, os parâmetros farmacocinéticos não são significativamente afetados pelo gênero.

Dados de segurança pré-clínicos

- Toxicidade de dose única e repetidas

A toxicidade aguda e a toxicidade luz-dependente da verteporfina foi caracterizada por danos profundos no tecido de maneira dose-dependente, como consequência do efeito farmacológico da PDT com verteporfina. A toxicidade observada após doses múltiplas de verteporfina sem luz, foram associadas, principalmente, ao sistema hematopoiético. A extensão e gravidade desses efeitos foram consistentes em todos os estudos e eram dependentes da dose do medicamento e duração da administração.

- Toxicidade reprodutiva

Em ratos fêmeas grávidas, as doses intravenosas de verteporfina 10 mg / kg / dia (cerca de 40-vezes maiores que a exposição humana em 6 mg/m² com base em AUC_{inf}) foram associadas com um aumento da incidência de anoftalmia / microftalmia e doses de 25 mg/kg/dia (aproximadamente 125 vezes maiores que a exposição humana em 6 mg/m² com base em AUC_{inf}) foram associadas com um aumento na incidência de costelas onduladas e anoftalmia / microftalmia. Não foram observados efeitos teratogênicos em coelhos com as doses de até 10 mg/kg/dia (cerca de 20 vezes maior que a exposição humana em 6 mg/m² com base na superfície corpórea). Nenhum efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina foi observado em ratos após doses endovenosas de verteporfina de até 10 mg/kg/dia (cerca de 60 e 40 vezes maiores que a exposição humana em 6 mg/m² com base na AUC_{inf}).

-Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico de verteporfina.

- Mutagenicidade

A verteporfina não foi genotóxica na ausência ou na presença de luz na bateria habitual de testes genotóxicos. Entretanto, a terapia fotodinâmica (TFD) como classe, tem sido relatada como capaz de causar dano ao DNA, incluindo quebras das cadeias do DNA, locais alcali-lábeis, degradação do DNA, e as ligações cruzadas no DNA proteína que pode resultar em aberrações cromossômicas, trocas de cromátides irmãs (SCE) e mutações. Não se sabe como o potencial para danos ao DNA de agentes TFD pode se traduzir em riscos aos humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Visudyne[®] é contraindicado em pacientes com porfiria ou com hipersensibilidade conhecida à verteporfina ou a qualquer um dos excipientes de Visudyne[®].

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fotossensibilidade após tratamento

Pacientes submetidos ao tratamento com Visudyne[®] tornam-se fotossensíveis durante 48 horas após a infusão. Durante este período, os pacientes devem evitar a exposição à luz solar direta ou à luz artificial intensa (como as salas de bronzeamento artificial, iluminação halógena brilhante ou iluminação de alta potência utilizada em salas de cirurgia e consultórios dentários) desprotegidamente, tanto da pele, olhos ou outros órgãos do corpo. Durante estas 48 horas os pacientes também devem evitar a exposição à luz de produtos médicos que emitam luz, como por exemplo, oxímetro de pulso. Se uma cirurgia de emergência for necessária dentro das 48 horas após o tratamento, a maior parte do tecido interno deve ser protegida da luz intensa.

Se o paciente tiver que sair à luz do dia durante nas primeiras 48 horas após o tratamento, deve proteger a pele e olhos usando vestuário protetor e óculos escuros. Protetores solares UV não são eficazes para evitar reação de fotossensibilidade.

A luz de ambientes internos é segura. Os pacientes não devem ficar no escuro e devem ser encorajados a se exporem à luz de ambientes internos para agilizar a eliminação do fármaco pela pele por um processo chamado fotodegradação (“*photobleaching*”).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

O tratamento com Visudyne[®] deve ser considerado com cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave ou obstrução biliar, uma vez que não há experiência com estes pacientes.

Diminuição da acuidade visual

Pacientes que sofrerem uma diminuição grave da visão (equivalente a quatro linhas ou mais), dentro de uma semana após o tratamento, não devem ser submetidos a um novo tratamento, pelo menos até que a sua visão se recupere completamente aos níveis anteriores ao tratamento, e até que os benefícios e riscos potenciais do tratamento subsequente tenham sido cuidadosamente avaliados pelo médico.

Extravasamento

O extravasamento de Visudyne[®], principalmente quando a área afetada é exposta a luz, pode provocar fortes dores, inflamação, edema, formação de bolhas ou descoloração no local da injeção. O alívio da dor pode necessitar de analgésicos. A necrose localizada (pele) no local da injeção após o extravasamento também foi relatada.

Para evitar o extravasamento, as precauções padrão incluem, mas não estão restritas, as seguintes medidas: estabelecer uma via de fluxo IV livre antes de se iniciar a infusão com Visudyne[®] e esta via deve ser monitorada. Utilizar uma das veias de maior calibre possível no braço para a infusão, de preferência a antecubital evitando as veias pequenas nas costas das mãos. Caso ocorra extravasamento, a infusão deve ser interrompida imediatamente e deve-se proteger totalmente a área afetada da luz direta intensa até que o edema e a descoloração tenham desaparecido, a fim de prevenir

a ocorrência de uma queimadura local, que podem ser severas. Compressas frias devem ser aplicadas no local da injeção.

Supervisão médica durante a infusão

Foram relatadas dores no peito, reações vaso-vagais e reações de hipersensibilidade, relacionadas com a infusão de Visudyne®. Tanto as reações vaso-vagais quanto as de hipersensibilidade são associadas com sintomas gerais, tais como: síncope, sudorese, tontura, erupção cutânea, dispneia, rubor (flushing) e alterações na pressão sanguínea e frequência cardíaca. Em raras ocasiões essas reações podem ser graves e potencialmente incluir convulsões. Os pacientes devem ficar sob supervisão médica durante a infusão de Visudyne®.

Foram observados casos de reações anafiláticas em pacientes que receberam Visudyne®. Se uma reação anafilática ou reação alérgica grave ocorrer durante ou após a infusão, a administração de Visudyne® deve ser interrompida imediatamente e uma terapia apropriada deve ser iniciada.

Uso em pacientes anestesiados

Não há dados clínicos sobre a utilização de Visudyne® em pacientes anestesiados. Em porcos sedados ou anestesiados, uma dose de Visudyne®, administrada como uma injeção em bolus, com uma dose 10 vezes maior que a dose recomendada em humanos, causou efeitos hemodinâmicos graves, incluindo morte, provavelmente como resultado da ativação do sistema complemento. A administração prévia de difenidramina diminuiu estes efeitos, sugerindo que a histamina possa ter um papel importante neste processo. Este efeito não foi observado em porcos conscientes, não sedados, nem em outras espécies, incluindo humanos. A verteporfina, em níveis 5 vezes maiores que a concentração plasmática máxima esperada em pacientes tratados, provocou um baixo nível de ativação do sistema complemento no sangue humano *in vitro*. Nos estudos clínicos, não foi relatada ativação do sistema complemento clinicamente relevante, porém o risco de reações anafiláticas devido à ativação do sistema complemento não pode ser descartado. Os pacientes devem ser supervisionados durante a infusão de Visudyne® e devem ser tomadas precauções quando for considerado tratamento com Visudyne® sob efeito de anestesia geral.

Tratamento do segundo olho

Estudos clínicos controlados permitiram somente o tratamento de um olho por paciente. Entretanto, se o tratamento no segundo olho é extremamente necessário, deve-se aplicar a radiação no segundo olho imediatamente após a aplicação da radiação no primeiro olho no máximo 20 minutos após o início da infusão.

Uso de laser incompatível

O uso de lasers incompatíveis que não fornecem as características de radiação requeridas para fotoativação de Visudyne® pode resultar em tratamento incompleto, devido a fotoativação parcial de Visudyne®, ou em tratamento excessivo, devido a ativação excessiva de Visudyne®, podendo inclusive causar dano ao tecido normal circundante.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas

Após o tratamento com Visudyne®, os pacientes podem desenvolver distúrbios visuais transitórios como visão anormal, diminuição da visão ou alterações no campo visual, que podem interferir na sua habilidade de dirigir ou operar máquinas. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas enquanto persistirem esses sintomas.

Mulheres em idade fértil

Não há recomendação especial.

Gravidez

Não há experiência suficiente com Visudyne® em mulheres grávidas. A verteporfina mostrou efeitos teratogênicos em uma espécie (de ratos) com doses que causam toxicidade maternal (vide “Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial em humanos não é conhecido. Visudyne® somente deve ser usado em mulheres grávidas se o benefício potencial esperado (para a mãe) exceder o risco para o feto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação

A verteporfina e seu metabólito diácido foram encontrados no leite humano. Após uma dose individual única de 6 mg/m², o nível de verteporfina no leite materno chega a 66% da concentração plasmática e reduz abaixo do limite de quantificação (2ng/mL) dentro de 24 horas. O metabólito diácido mostrou baixo pico de concentração, mas persistiu pelo menos por 48 horas. A quantidade do metabólito diácido excretado no leite no segundo dia após a infusão da dose (de 24 a 48 horas após a infusão da dose), foi estimada a ser no máximo 7,5 microgramas, ou aproximadamente 0,075% da dose maternal; depois, a quantidade do metabólito diácido excretada diariamente no leite é estimada a reduzir pelo menos 50% por dia. Devido ao potencial de reações adversas do Visudyne® em lactentes, o tratamento deve ser

postergado ou a mulher deve interromper a amamentação – retirar e descartar o leite – por pelo menos 48 horas após infusão da dose. A importância do medicamento para a mãe e as consequências da interrupção de tratamento para ambos, bebê e a mãe, devem ser consideradas na decisão de postergar o tratamento ou prolongar a interrupção da amamentação.

Fertilidade

Não há informações disponíveis sobre a fertilidade em humano com verteporfina. Não foram observados efeitos na fertilidade de ratos machos e fêmeas (vide “Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interação medicamento-medicamento em humanos.

Interações que devem ser observadas com especial atenção

A verteporfina é rapidamente eliminada pelo fígado, principalmente na forma inalterada. O metabolismo é limitado e ocorre pelas esterases do fígado e do plasma. O citocromo P450 parece não ter um papel no metabolismo da verteporfina.

Com base no mecanismo de ação da verteporfina, muitos fármacos usados concomitantemente podem influenciar o efeito do tratamento com Visudyne®. Possíveis exemplos incluem:

Bloqueadores de canal de cálcio, polimixina B ou tratamento com radiação podem aumentar a taxa de absorção de Visudyne® pelo endotélio vascular.

Compostos antioxidantes, como o dimetilsulfóxido, beta-caroteno, etanol, ácido fórmico e manitol podem diminuir a atividade de Visudyne®. Fármacos que diminuem a coagulação, vasoconstrição ou agregação plaquetária, como, por exemplo, os inibidores do tromboxano A2, também podem reduzir a eficácia do tratamento com Visudyne®.

Outros agentes fotossensibilizantes

É possível que o uso concomitante de outros agentes fotossensibilizantes (como por exemplo, tetraciclina, sulfonamidas, fenotiazinas, sulfonilureia, agentes hipoglicemiantes, diuréticos tiazídicos e griseofulvina) possa aumentar o potencial de reações de fotossensibilização.

Medicamentos que aumentam a captação verteporfina no endotélio vascular

Agentes, tais como agentes bloqueadores de canais de cálcio, polimixina B, e terapia de radiação são conhecidos por alterar o endotélio vascular e podem resultar em maior absorção de verteporfina nos tecidos, quando usado simultaneamente.

Varredores de radicais livres

Embora não haja nenhuma evidência clínica, antioxidantes (por exemplo, beta-caroteno) ou drogas que limpam radicais livres (por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), formiato, manitol ou álcool) podem extinguir as espécies de oxigênio oxigênio ativados pela verteporfina, resultando na diminuição da atividade da em verteporfina.

Medicamentos antagonistas da oclusão do vaso sanguíneo Uma vez que a oclusão do vaso sanguíneo é o principal mecanismo de ação da verteporfina, existe uma possibilidade teórica de que agentes tais como vasodilatadores e os quais diminuem a coagulação e agregação de e de plaquetas (por exemplo, inibidores da tromboxano A2) pode antagonizar a ação de verteporfina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz.

Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger o produto da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Após reconstituição e diluição, proteger da luz até o momento do uso e utilizar no máximo dentro de 4 horas, mantendo o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Do ponto de vista microbiológico o produto deve ser usado imediatamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Frasco ampola contendo um pó verde escuro. A solução reconstituída de Visudyne® é uma solução verde escuro opaca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Visudyne® deve ser administrado somente por oftalmologistas experientes no tratamento de pacientes com degeneração macular relacionada à idade, miopia patológica ou histoplasmose ocular presumida.

Método de Administração

Este medicamento destina-se apenas para infusão intravenosa.

Para a ativação por meio de luz, é utilizada uma radiação de luz vermelha não térmica (comprimento de onda de 689 nm \pm 3 nm), gerada por um laser diodo e administrada através de uma lâmpada de fenda equipada com fibra óptica e uma lente de contato adequada. Na intensidade de luz recomendada de 600 mW/cm², são necessários 83 segundos para administrar a dose de luz necessária de 50 J/cm².

O maior comprimento linear da lesão neovascular coroidiana é estimado através de uma angiografia com fluoresceína e com fotografia do fundo de olho. Recomenda-se o uso de um retinógrafo com um aumento dentro de 2,4 a 2,6 vezes. A zona de tratamento deve incluir toda neovascularização, hemorragia e/ou fluorescência bloqueada. Para assegurar o tratamento de lesões com bordas mal delineadas, deve ser considerada uma margem adicional de 500 micrometros ao redor da lesão visível. A borda nasal da zona de tratamento deve estar a uma distância de pelo menos 200 micrometros da borda temporal do disco óptico. O tamanho máximo de área no primeiro tratamento, nos estudos clínicos, foi de 6.600 micrometros. Para o tratamento de lesões maiores do que o tamanho máximo da zona de tratamento deve-se aplicar luz na maior área possível da lesão ativa.

É importante seguir as recomendações anteriores para conseguir os melhores resultados de tratamento.

Instruções para Uso e Manuseio

Visudyne[®] deve ser reconstituído em 7 mL de água para injetáveis, para que seja obtida uma solução com volume final de 7,5 mL e concentração de 2 mg/mL. A solução reconstituída de Visudyne[®] é uma solução verde escuro opaca. Recomenda-se que a solução reconstituída de Visudyne[®] seja visualmente inspecionada para materiais particulados e descoloração antes da administração. Para uma dose de 6 mg/m² de superfície corporal (vide “Posologia”), diluir a quantidade necessária desta solução de Visudyne[®] em dextrose 5% para injeção para um volume final de 30 mL. Não utilizar solução salina (vide “Incompatibilidades”). Recomenda-se utilizar um filtro de linha de infusão padrão, com um tamanho de poro de no mínimo 1,2 micrômetros conforme utilizado nos estudos clínicos.

O frasco e a porção da solução reconstituída não usada devem ser descartados após uso único.

Se a solução derramar, deve ser contida e limpa com um pano úmido. Deve-se evitar contato com a pele e os olhos. Recomenda-se o uso de luvas de borracha e proteção para os olhos. Todos os materiais devem ser descartados adequadamente.

Incompatibilidades

Visudyne[®] precipita na presença de soluções salinas. Não utilizar soluções salinas ou outras soluções parenterais. Não misturar Visudyne[®] na mesma solução com outros medicamentos.

Posologia

População alvo geral (adultos)

O tratamento com Visudyne[®] realiza-se em duas etapas:

A primeira etapa consiste na infusão intravenosa de Visudyne[®] por 10 minutos, na dose de 6 mg/m² de área de superfície corporal, diluída em 30 mL de solução para infusão (vide “Instruções para uso e manuseio”).

A segunda etapa consiste na ativação de Visudyne[®] por meio de luz, 15 minutos após o início da infusão intravenosa.

Os pacientes devem ser reavaliados a cada três meses e o tratamento repetido em caso de hemorragia recorrente da NVC. O tratamento com Visudyne[®] deve ser repetido a cada 3 meses mais ou menos 2 semanas.

Populações especiais

- Insuficiência hepática

O tratamento com Visudyne[®] deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave ou obstrução biliar. Não há experiência disponível nestes pacientes. Uma vez que a verteporfina é excretada principalmente por via biliar (hepática), é possível o aumento da exposição à verteporfina. A exposição à verteporfina não é significativamente aumentada em pacientes com insuficiência hepática leve (vide “Características farmacológicas”) e não necessita de qualquer ajuste da dose.

- Insuficiência renal

Visudyne[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência renal. No entanto, as características farmacológicas não indicam qualquer necessidade de ajuste de dose (vide “Características farmacológicas”).

- Pacientes pediátricos

O uso na população pediátrica não foi investigado. Visudyne[®] não está indicado nesta população.

- Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)

A posologia é a mesma tanto em idosos (65 anos e acima) quanto em adultos jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas provenientes dos estudos clínicos (Tabela 1) são listadas pela classe de sistema de órgão MedDRA. Em cada classe de sistema de órgão, os efeitos adversos ao medicamento são listados pela frequência, com o mais frequente primeiro. Em cada grupo de frequência a reação adversa é apresentada em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria da frequência para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 1 - Reações adversas observadas nos estudos clínicos

Classe sistema de órgão/ Reação (SOC/PT)	Categoria de frequência (CIOMS III)
Distúrbios oculares	
descolamento de retina	Incomum
hemorragia retiniana	Incomum
hemorragia vítrea	Incomum
comprometimento visual ¹	Comum
acuidade visual reduzida ²	Comum
defeito no campo visual ³	Comum
edema retiniano [#]	Incomum
isquemia retiniana (não perfusão vascular da coroide ou da retina) [#]	Rara
Distúrbios gastrintestinais	
Náuseas	Incomum
Distúrbios gerais e no local de administração	
dor no peito [#]	Comum
astenia	Comum
edema no local da injeção	Comum
inflamação no local da injeção	Comum
extravasamento no local da injeção	Comum
dor no local da injeção ⁴	Comum
pirexia	Incomum
hemorragia no local da injeção	Incomum
descoloração no local da injeção	Incomum
hipersensibilidade no local da injeção	Incomum
mal-estar ^{5#}	Rara
Distúrbios do sistema nervoso	
hipersensibilidade ^{5#}	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
dor nas costas ⁴	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	
síncope ^{5#}	Comum
dor de cabeça ^{5#}	Comum
tontura ^{5#}	Comum
hipoestesia	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Dispneia ^{5#}	Comum
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
reação de fotossensibilidade ⁶	Comum
erupção cutânea ^{5#}	Incomum
urticária ^{5#}	Incomum
prurido ^{5#}	Incomum
Distúrbios vasculares	
hipertensão	Incomum

¹Visão anormal, como embaçada, turva, visão, distorcida ou flashes de luz

²Redução grave de visão, equivalente a 4 linhas ou mais, no prazo de 7 dias após o tratamento, foi relatado em 2,1% dos pacientes tratados com verteporfina em estudos clínicos de fase III, controlados com placebo e em menos de 1% dos pacientes em estudos clínicos não controlados. O evento ocorreu principalmente em pacientes com apenas lesões por NVC oculta devido à degeneração macular relacionada à idade. A recuperação parcial da visão foi observada em alguns pacientes.

³Defeito no campo visual, como halos cinza ou escuro, escotoma e manchas pretas.

⁴Infusão relacionada a dores nas costas e no peito, que pode-se irradiar para outras áreas, incluindo, mas não limitado à pélvis, ombro ou costelas. A dor nas costas durante a infusão no grupo tratado com Visudyne® não foi associada a qualquer evidência de hemólise ou reação alérgica, e geralmente foi resolvida até o final da infusão.

⁵Foram relatadas reações vaso-vagais (pré-síncope) e reações de hipersensibilidade, relacionadas com a infusão de Visudyne®. Os sintomas gerais incluem dor de cabeça, mal-estar, síncope, sudorese, tontura, erupção cutânea, urticária, prurido, dispneia, rubor e alterações na pressão sanguínea ou frequência cardíaca. Em raras ocasiões essas reações podem ser graves e potencialmente incluir convulsões.

⁶As reações de fotossensibilidade (em 2,2% dos pacientes e < 1% do braço Visudyne®) ocorreram sob a forma de queimaduras solares após a exposição à luz solar normalmente dentro de 24 horas após a infusão de Visudyne®. Tais reações devem ser evitadas por conformidade com as instruções de proteção de fotossensibilidade em “Advertências e Precauções”.

[#]A categorização da frequência de relatos espontâneos das reações adversas é baseada nas análises agrupadas dos testes clínicos placebo-controlados para degeneração macular relacionada à idade e para miopia patológica.

As reações adversas apresentadas a seguir (Tabela 2) são provenientes da experiência pós-comercialização de Visudyne®. Como estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não foi possível ter uma estimativa correta da sua frequência, a qual foi caracterizada como desconhecida.

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos de pacientes

Classe sistema de órgão/ Reação
Distúrbios da visão
rasgo do epitélio pigmentar da retina
edema macular
Distúrbios gerais e reações no local de administração
vesículas no local da injeção
necrose no local da injeção
Distúrbios no sistema imune
reação anafilática
Investigação
frequência cardíaca irregular
Distúrbios do sistema nervoso
pré-síncope (reações vaso-vagais)
Distúrbios no sistema reprodutivo e amamentação
dor pélvica
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneo
hiperidrose
Distúrbios vasculares
flutuação da pressão sanguínea
rubor

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem da droga e/ou de radiação no olho tratado pode provocar uma perfusão inadequada e não seletiva dos vasos sanguíneos normais da retina, possibilitando uma redução importante da visão. A superdosagem pode prolongar o período em que o paciente fica fotossensível. Neste caso, o paciente deve prolongar o período de proteção da pele e dos olhos da incidência de luz solar direta ou de luz artificial intensa, por um período de tempo proporcional a superdose recebida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0890

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências

S.A. Av. Prof. Vicente

Rao, 90 São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: PAR Sterile Products LLC, Rochester, EUA

Embalado por: Delpharm Huningue S.A.S, Huningue, França.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa 21/03/2018.



CDS 12.03.18

2017-PSB/GLC-0915-s

VPS6