

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Visudyne 15 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 15 mg werteporfiny.

Po rozpuszczeniu, 1 ml zawiera 2 mg werteporfiny a 7,5 ml roztworu po rekonstytucji zawiera 15 mg werteporfiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Proszek o barwie ciemnozielonej do czarnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Visudyne jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z wysiękowym (mokrym) zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*) z dominująco klasyczną postacią poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV, ang. *choroidal neovascularisation*) lub
- dorosłych pacjentów z poddołkową neowaskularyzacją podsiatkówkową występującą w przebiegu patologicznej krótkowzroczności.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Visudyne powinien być stosowany tylko przez lekarzy okulistów, mających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem lub patologiczną krótkowzrocznością.

Dawkowanie

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem produktu leczniczego Visudyne (PDT, ang. *photodynamic therapy*) przebiega w dwóch etapach:

Pierwszym etapem jest 10-minutowa infuzja dożylna produktu leczniczego Visudyne w dawce 6 mg/m² powierzchni ciała, rozcieńczonego w 30 ml roztworu do infuzji (patrz punkt 6.6).

Drugim etapem jest aktywacja produktu leczniczego Visudyne światłem dokładnie w 15 minut od rozpoczęcia infuzji (patrz „Sposób podawania”).

Co 3 miesiące należy wykonywać u pacjentów badania kontrolne. W przypadku nawrotów przecieku z nowoutworzonych naczyń naczyniówki, można powtarzać leczenie produktem leczniczym Visudyne do 4 razy w roku.

Leczenie drugiego oka produktem leczniczym Visudyne

Brak danych klinicznych wskazujących na jednoczesne leczenie drugiego oka. Jednak, jeśli leczenie

drugiego oka jest konieczne, aktywacja światłem laserowym powinna być stosowana w drugim oku natychmiast po jej zastosowaniu w pierwszym oku, ale nie później niż 20 minut od rozpoczęcia infuzji.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

Leczenie produktem leczniczym Visudyne powinno być prowadzone ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych. Brak doświadczenia w tej grupie pacjentów. Ponieważ werteporfina jest wydalana głównie przez drogi żółciowe (wątrobę), jest możliwe zwiększenie ekspozycji na werteporfinę. Ekspozycja na werteporfinę nie jest znacząco zwiększona u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz „Metabolizm” i „Eliminacja” w punkcie 5.2) i nie wymaga dostosowania dawki.

Produkt leczniczy Visudyne jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego Visudyne u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednak jego właściwości farmakologiczne nie wskazują na potrzebę dostosowania dawki (patrz „Metabolizm” i „Eliminacja” w punkcie 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Visudyne u dzieci i młodzieży. Produkt leczniczy Visudyne nie jest wskazany do stosowania w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej.

W celu aktywacji produktu leczniczego Visudyne światłem, stosuje się laser diodowy, wytwarzający światło czerwone bez oddziaływania termicznego (długość fali $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$). Światło przechodzi przez urządzenie światłowodowe zamontowane w lampie szczelinowej oraz odpowiednią soczewkę kontaktową. Przy zalecanym natężeniu światła 600 mW/cm^2 , wymagana dawka światła 50 J/cm^2 jest dostarczana w ciągu 83 sekund.

Największy wymiar liniowy zmiany o charakterze neowaskularyzacji podsiatkówkowej określa się za pomocą angiografii fluoresceinowej i fotografii dna oka. Zaleca się stosowanie kamer do badania dna oka z powiększeniem w zakresie od 2,4 do 2,6 raza. Ognisko leczenia powinno obejmować wszystkie zmiany o charakterze neowaskularyzacji, krew i (lub) zablokowaną fluorescencję. Aby zapewnić leczenie zmian o słabo zaznaczonych granicach, należy dodać $500 \mu\text{m}$ marginesu wokół widocznej zmiany. W kierunku donosowym ognisko leczenia musi być oddalone o co najmniej $200 \mu\text{m}$ od krawędzi skroniowej tarczy nerwu wzrokowego. Maksymalna wielkość ogniska stosowana w pierwszym cyklu leczenia w badaniach klinicznych wynosiła $6\,400 \mu\text{m}$. W leczeniu zmian większych od maksymalnej wielkości ogniska leczenia, należy stosować światło na możliwie największy obszar czynnej zmiany.

Ważne jest, aby przestrzegać podanych powyżej zaleceń dla uzyskania optymalnego efektu leczenia.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Visudyne jest także przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z porfirią oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz „Niewydolność wątroby“ w punkcie 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość i ekspozycja na światło

Pacjenci, którzy otrzymali produkt leczniczy Visudyne stają się nadwrażliwi na światło przez 48 godzin po infuzji. W tym okresie powinni unikać ekspozycji nieosłoniętej skóry, oczu lub innych części ciała na światło słoneczne lub silne światło w pomieszczeniach, takich jak solarium, jaskrawe oświetlenie halogenowe lub oświetlenie o dużej mocy stosowane w salach operacyjnych lub gabinetach stomatologicznych. W ciągu 48 godzin po podaniu produktu leczniczego Visudyne należy także unikać dłuższej ekspozycji na światło emitowane przez takie urządzenia medyczne jak np. oksymetry pulsacyjne.

Jeśli pacjenci muszą przebywać na zewnątrz budynków w świetle dziennym w okresie pierwszych 48 godzin po zastosowaniu leku, muszą chronić skórę i oczy, nosząc odpowiednią ochraniającą odzież i ciemne okulary. Produkty chroniące przed promieniowaniem UV światła słonecznego nie zabezpieczają przed wystąpieniem reakcji nadwrażliwości na światło.

Rozproszone światło w pomieszczeniach nie stanowi zagrożenia. Pacjenci nie powinni przebywać w ciemności i należy ich zachęcać do ekspozycji skóry na działanie rozproszonego światła w pomieszczeniach, ponieważ sprzyja to szybkiej eliminacji produktu leczniczego przez skórę w procesie nazywanym „fotowysbieleniem” (ang. *photobleaching*).

Zastosowanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub drożności dróg żółciowych

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Visudyne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych, ponieważ brak jest doświadczenia w leczeniu takich pacjentów. Ponieważ werteporfina jest wydalana głównie przez drogi żółciowe (wątrobę), jest możliwe zwiększenie ekspozycji na werteporfina.

Ryzyko znacznego pogorszenia widzenia

Nie należy ponownie stosować produktu leczniczego Visudyne u pacjentów, u których występuje znaczne pogorszenie widzenia (odpowiednik 4 lub więcej linii) w okresie tygodnia od pierwszej kuracji, przynajmniej do czasu, kiedy widzenie poprawi się do stanu sprzed leczenia. Lekarz prowadzący leczenie musi starannie rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko dalszego leczenia.

Wynacznienie roztworu do infuzji

Wynacznienie produktu leczniczego Visudyne, zwłaszcza w sytuacji, gdy zmieniona chorobowo okolica zostanie narażona na działanie światła, może spowodować silny ból, zapalenie, obrzęk, tworzenie się pęcherzy lub zmianę barwy tkanek w miejscu wstrzyknięcia. Opanowanie bólu może wymagać zastosowania leku przeciwbólowego. Zgłaszano również miejscową martwicę (skóry) w miejscu wstrzyknięcia po wynacznieniu. W razie wystąpienia wynacznienia należy natychmiast przerwać infuzję. Do czasu ustąpienia obrzęku i zmiany barwy tkanek należy chronić zajęty obszar przed silnym, bezpośrednim światłem. W miejscu nakłucia należy zastosować zimne okłady. W celu uniknięcia wynacznienia, należy przed rozpoczęciem monitorowanej infuzji produktu leczniczego Visudyne, założyć do największej dostępnej żyły przedramienia dostęp dożylny zapewniający swobodny przepływ, najlepiej do żyły pośrodkowej zgięcia łokciowego. Nie zaleca się wprowadzania kaniuli do małych żył na grzbiecie ręki.

Reakcje nadwrażliwości

Donoszono o występowaniu bólu w klatce piersiowej, reakcjach wazowagalnych i reakcjach nadwrażliwości, związanych z infuzją produktu leczniczego Visudyne. Zarówno reakcje wazowagalne jak i reakcje nadwrażliwości są związane z objawami ogólnymi, takimi jak omdlenie, pocenie się, zawroty głowy, osutka, duszność, nagle zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca oraz zmiany ciśnienia krwi i częstości akcji serca. W rzadkich przypadkach reakcje te mogą być ciężkie i mogą wystąpić drgawki. W czasie infuzji produktu leczniczego Visudyne pacjenci powinni być pod ścisłym nadzorem medycznym.

U pacjentów przyjmujących lek Visudyne obserwowano przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej podczas lub po infuzji, podawanie produktu Visudyne należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Znieczulenie

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Visudyne u pacjentów w znieczuleniu ogólnym. U świń, którym podano środki uspokajające lub znieczulono ogólnie, podanie produktu leczniczego Visudyne w postaci bolusa, w dawce istotnie większej od zalecanej do stosowania u ludzi, spowodowało poważne zaburzenia hemodynamiczne, w tym zgon, prawdopodobnie w wyniku aktywacji układu dopełniacza. Wcześniej podanie difenhydraminy zmniejszało takie działanie, co sugeruje, że rolę w tym procesie może odgrywać histamina. Nie obserwowano takiego działania u świń przytomnych, którym nie podano środków uspokajających, ani u żadnego innego gatunku, w tym ludzi. Werteporfina w stężeniu większym niż 5-krotne maksymalne oczekiwane stężenie u pacjentów powodowała w warunkach *in vitro* słabo nasiloną aktywację układu dopełniacza w ludzkiej krwi. W badaniach klinicznych nie stwierdzono klinicznie istotnej aktywacji układu dopełniacza, jednakże w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do leczenia stwierdzono występowanie reakcji anafilaktycznych. W czasie infuzji produktu leczniczego Visudyne pacjenci powinni być pod ścisłym nadzorem medycznym. Należy zachować ostrożność, jeżeli rozważa się stosowanie produktu leczniczego Visudyne u pacjentów w znieczuleniu ogólnym.

Inne

Produkt leczniczy Visudyne zawiera niewielkie ilości butylohydroksytoluenu (E321), które mogą być drażniące dla oczu, skóry i błon śluzowych. Dlatego należy zmyć go dużą ilością wody w przypadku bezpośredniego kontaktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u ludzi.

Inne środki uwrażliwiające na światło

Jest możliwe, iż jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych uwrażliwiających na światło (np. tetracyklin, sulfonamidów, pochodnych fenotiazyny, sulfonilomocznika, produktów leczniczych przeciwcukrzycowych, tiazydowych leków moczopędnych i gryzeofulwiny) może zwiększać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Visudyne z innymi produktami leczniczymi uwrażliwiającymi na światło (patrz „Nadwrażliwość i ekspozycja na światło“ w punkcie 4.4).

Środki zwiększające wychwyty werteporfiny w śródbłonku naczyń

Wiadomo, że środki takie jak blokery kanału wapniowego, polimyksyna B oraz radioterapia wywołują zmiany w śródbłonku naczyń. W oparciu o dane teoretyczne, mimo braku danych klinicznych, takie środki mogłyby spowodować zwiększenie wychwyty werteporfiny do tkanek podczas jednoczesnego

stosowania.

Zmiatacze wolnych rodników

Pomimo braku potwierdzających danych klinicznych, dane teoretyczne sugerują, że antyoksydanty (np. beta-karoten) lub produkty lecznicze będące zmiataczami wolnych rodników (np. dimetylosulfotlenek (DMSO), mrówczan, mannitol lub alkohol) mogłyby tłumić aktywność rodników tlenowych generowanych przez werteporfina, powodując osłabienie działania werteporfiny.

Produkty lecznicze przeciwdziałające okluzji naczyń

Ponieważ okluzja naczyń stanowi główny mechanizm działania werteporfiny, istnieje teoretyczna możliwość, że środki takie jak leki rozszerzające naczynia lub leki zmniejszające krzepnięcie i agregację płytek (np. inhibitory tromboksanu A2) mogą hamować działanie werteporfiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania werteporfiny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne u jednego gatunku (szczur) (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Visudyne nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (tylko jeśli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Werteporfina i jej dwukwasowy metabolit przenikają w małych ilościach do mleka kobiecego. Dlatego nie należy podawać go matkom karmiącym lub należy przerwać karmienie piersią na okres 48 godzin po jego podaniu.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu werteporfiny na płodność u ludzi. W badaniach przedklinicznych nie obserwowano upośledzenia płodności i genotoksyczności (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne jest nieznane. Pacjenci w wieku rozrodczym powinni być świadomi braku danych na temat płodności, a produkt leczniczy Visudyne powinien być stosowany wyłącznie po indywidualnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zastosowaniu produktu leczniczego Visudyne u pacjentów mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia, takie jak nieprawidłowe widzenie, obniżenie ostrości wzroku lub ubytki w polu widzenia. Mogą one wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn tak długo, jak występują takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany i była przemijająca. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z patologiczną krótkowzrocznością były podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z AMD.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dla produktu leczniczego Visudyne (werteporfina do infuzji) są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, stan zapalny, wylew krwi, wysypki, krwotok, odbarwienia) i zaburzenia widzenia (w tym niewyraźne, rozmyte widzenie, błyski w oczach, obniżenie ostrości wzroku i ubytki w polu widzenia, w tym mroczki i czarne punkty).

Z leczeniem produktem leczniczym Visudyne były potencjalnie związane poniższe działania niepożądane. Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość ¹ .
Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipercholesterolemia.
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Omdlenia, bóle głowy, zawroty głowy ¹ .
Niezbyt często	Hiperestezja.
Częstość nieznana	Reakcje wazowagalne ¹ .
Zaburzenia oka	
Często	Znaczące obniżenie ostrości wzroku ² , zaburzenia widzenia, takie jak obniżenie ostrości wzroku, rozmazane, niewyraźne widzenie lub błyski w oczach, ubytki w polu widzenia, takie jak mroczki, szara lub ciemna otoczka i czarne punkty.
Niezbyt często	Odwartwienie siatkówki, wylew siatkówkowy, wylew do ciała szklanego, obrzęk siatkówki.
Rzadko	Niedokrwienie siatkówki (brak perfuzji w naczyniach siatkówki lub naczyńcówki).
Częstość nieznana	Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, obrzęk plamki.
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego ³ .
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszność ¹ .
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Reakcje nadwrażliwości na światło ⁴ .
Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, świąd ¹ .
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, wylew krwi w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie.
Niezbyt często	Nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból.
Rzadko	Złe samopoczucie ¹ .
Częstość nieznana	Pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często

Ból w klatce piersiowej związany z infuzją⁵, reakcje związane z infuzją dożylną, głównie przedstawiane jako ból pleców^{5,6}.

- ¹ Donoszono o występowaniu reakcji wazowagalnych i reakcji nadwrażliwości, związanych z infuzją produktu leczniczego Visudyne. Objawy ogólne mogą obejmować ból głowy, złe samopoczucie, omdlenia, nadmierne nawodnienie, zawroty głowy, wysypkę, pokrzywkę, świąd, duszność, zaczerwienienie, zmiany ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca. W rzadkich przypadkach reakcje te mogą być ciężkie i mogą wystąpić drgawki.
- ² Znacznie obniżoną ostrość wzroku, odpowiadającą 4 lub więcej liniom, w ciągu siedmiu dni po zakończeniu leczenia stwierdzono u 2,1% pacjentów leczonych werteporfiną w badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo i u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych niekontrolowanych placebo. Reakcja wystąpiła głównie u pacjentów z AMD z postacią ukrytą (4,9%) lub minimalnie klasyczną CNV i nie była zgłaszana u pacjentów otrzymujących placebo. U niektórych pacjentów zaobserwowano częściowe odzyskanie ostrości widzenia.
- ³ Zawał mięśnia sercowego zgłaszano głównie u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie, czasami w ciągu 48 godzin po infuzji.
- ⁴ Reakcja nadwrażliwości na światło (u 2,2% pacjentów i <1% terapii fotodynamicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Visudyne) wystąpiła w postaci oparzenia słonecznego po ekspozycji na światło słoneczne, zazwyczaj w ciągu 24 godzin od leczenia produktem leczniczym Visudyne. Takich reakcji można uniknąć przestrzegając instrukcji ochrony przed światłem podanej w punkcie 4.4.
- ⁵ Infuzja związana z bólem pleców czy bólem w klatce piersiowej, który może promieniować na inne obszary, włączając, lecz nie ograniczając się do miednicy, obręczy barkowej czy żeber.
- ⁶ Większość przypadków występowania bólu pleców podczas infuzji w grupie leczonej produktem leczniczym Visudyne nie wiązała się z żadnymi objawami hemolizy czy reakcji alergicznych i zwykle ustępowała po zakończeniu infuzji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego i (lub) światła do leczonego oka może spowodować nieselektywne przerwanie przepływu krwi w prawidłowych naczyniach krwionośnych siatkówki, z możliwością znaczącego obniżenia ostrości wzroku.

Przedawkowanie produktu leczniczego może prowadzić do wydłużenia okresu występowania nadwrażliwości na światło. W takich przypadkach pacjent powinien dłużej chronić skórę i oczy przed światłem słonecznym lub intensywnym oświetleniem w pomieszczeniach przez okres wydłużony proporcjonalnie do wielkości przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze okulistyczne, Środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA01

Mechanizm działania

Werteporfina, określana także jako monokwasy pochodne benzoporfiryny (BPD-MA, ang. *benzoporphyrin derivative monoacids*) składa się z mieszaniny równie aktywnych izomerów BPD-MA_C oraz BPD-MA_D w stosunku 1:1. Jest stosowana jako produkt leczniczy aktywowany światłem (uwrażliwiający na światło).

Werteporfina nie jest cytotoksyczna w zalecanej dawce klinicznej. Związki cytotoksyczne powstają tylko po aktywacji werteporfiny przez światło w obecności tlenu. Po przeniesieniu na tlen energii wchłoniętej przez porfiryne powstaje nietrwały, bardzo reaktywny tlen w postaci atomowej. Tlen atomowy powoduje uszkodzenie struktur biologicznych w obszarze, do którego może dyfundować, co prowadzi do miejscowego zamknięcia naczyń, uszkodzenia komórek, a w pewnych warunkach do śmierci komórek.

Selektywność terapii fotodynamicznej (PDT, ang. *photodynamic therapy*) z zastosowaniem werteporfiny opiera się na zlokalizowanej ekspozycji na światło oraz na wybiórczym i szybkim wychwycie i retencji werteporfiny przez szybko dzielące się komórki, w tym komórki śródbłonna nowotworzących się naczyń naczyniówki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, w którym przeważa postać klasyczna poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej

Produkt leczniczy Visudyne był badany w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowych badaniach (BPD OCR 002 A i B lub [TAP] (ang. *Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy*)). Do badań włączono ogółem 609 pacjentów (402 podawano produkt leczniczy Visudyne, 207 placebo).

Celem badań było wykazanie długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny w ograniczaniu pogarszania się ostrości wzroku spowodowanego zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem u pacjentów z poddołkową neowaskularyzacją podsiatkówkową.

Głównym kryterium skuteczności był wskaźnik odpowiedzi na leczenie, definiowany jako odsetek pacjentów, których ostrość wzroku mierzona na tablicach ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) zmniejszyła się po 12 miesiącach o mniej niż 15 liter (co odpowiada 3 liniom) w porównaniu z danymi wyjściowymi.

Zastosowano następujące kryteria włączenia pacjentów do leczenia: wiek powyżej 50 lat, obecność CNV w przebiegu AMD, obecność zmian charakterystycznych dla CNV (określonych jako dobrze ograniczony obszar fluorescencji w angiografii), CNV umiejscowiona pod dołkiem środkowym (z zajęciem środka geometrycznego strefy pozbawionej naczyń w dołku środkowym), obszar typowej postaci klasycznej plus ukrytej CNV zajmujący co najmniej 50% całej powierzchni zmiany, największy wymiar liniowy całej zmiany nieprzekraczający 9 obszarów tarczy nerwu wzrokowego wg Macular Photocoagulation Study (MPS) oraz ostrość wzroku przy optymalnej korekcji w zakresie od 34 do 73 liter (to znaczy od około 20/40 do około 20/200) w oku leczonym. Dopuszczalna była obecność ukrytych zmian CNV (niewyraźnie odgraniczona fluorescencja w angiogramie).

Wyniki badań wykazały, że po 12 miesiącach w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Visudyne odpowiedź na leczenie uzyskano dla statystycznie większego odsetka pacjentów niż w grupie placebo. Badania wykazały różnicę pomiędzy grupami wynoszącą 15% (61% pacjentów w grupie leczonych produktem leczniczym Visudyne w porównaniu z 46% pacjentów w grupie placebo; $p < 0,001$; analiza ITT). Ta 15% różnica pomiędzy grupami leczonymi została potwierdzona po 24 miesiącach (53% w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Visudyne w porównaniu do 38% w grupie placebo; $p < 0,001$).

Stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania lepszej reakcji na leczenie było większe w podgrupie pacjentów z typowymi zmianami dla postaci dominująco klasycznej CNV (N=243; 159 pacjentów leczonych produktem leczniczym Visudyne, 84 pacjentów otrzymujących placebo). Po 12 miesiącach w tej podgrupie różnica odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami pacjentów leczonych produktem leczniczym Visudyne i placebo wynosiła 28% (67% u leczonych produktem leczniczym Visudyne w porównaniu z 39% w grupie placebo; $p < 0,001$). Korzyści z leczenia utrzymywały się po 24 miesiącach (odpowiednio 59% w porównaniu z 31%, $p < 0,001$).

W związku z przedłużonym badaniem TAP:

U pacjentów włączonych do obserwacji w 24. miesiącu badania i leczonych w niekontrolowanym, otwartym postępowaniu leczniczym w zależności od potrzeby, długookresowe, rozszerzone dane sugerują, że wynik badania wzroku pozostawał niezmienny do 60. miesiąca obserwacji.

W badaniu TAP z udziałem pacjentów z wszystkimi rodzajami zmian, przeciętna liczba kuracji w roku wynosiła 3,5 w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania i 2,4 w roku drugim dla fazy randomizowanej, kontrolowanej placebo oraz 1,3 w roku trzecim, 0,4 w czwartym i 0,1 w piątym dla przedłużonej, otwartej fazy.

Nie stwierdzono żadnych innych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

Ukryta postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem bez postaci klasycznej poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej

Nie wykazano trwałych korzyści ze stosowania produktu w populacji pacjentów z AMD z ukrytą postacią poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej i oznakami niedawnego lub trwającego procesu chorobowego.

U pacjentów z AMD charakteryzującym się ukrytą bez klasycznej postacią poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie ślepe, wielośrodkowe badania kontrolowane placebo, trwające 24 miesiące (BPD OCR 003 AMD lub *Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD [VIP-AMD]* i BPD OCR 013 lub *Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization [VIO]*).

Do badania VIO włączono pacjentów z postacią ukrytą bez postaci klasycznej poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej, z ostrością wzroku 73-34 litery (20/40 – 20/200) oraz pacjentów ze zmianami przekraczającymi 4 obszary tarczy nerwu wzrokowego wg MPS i ostrością wzroku < 65 liter ($< 20/50$) w chwili rozpoczynania badania. Do badania włączono 364 pacjentów (244 do grupy werterporfiny, 120 do grupy placebo). Główny parametr skuteczności był taki sam, jak w badaniu TAP (patrz wyżej), z dodatkowym punktem końcowym określonym w 24. miesiącu. Przyjęto również inny parametr skuteczności: odsetek pacjentów, u których nastąpiła utrata mniej niż 30 liter (odpowiadających 6 liniom) ostrości wzroku w 12. i 24. miesiącu, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Badanie to nie wykazało jednak żadnych statystycznie istotnych wyników w odniesieniu do pierwszorzędowego parametru skuteczności w 12. miesiącu (odpowiedź z 15 literami 62,7% w porównaniu do 55,0%, $p = 0,150$; odpowiedź z 30 literami 84,0% w porównaniu do 83,3%, $p = 0,868$) i w 24. miesiącu (odpowiedź z 15 literami 53,3% w porównaniu do 47,5%, $p = 0,300$; odpowiedź z 30 literami 77,5% w porównaniu do 75,0%, $p = 0,602$). U większego odsetka pacjentów leczonych produktem leczniczym Visudyne w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane (88,1% w porównaniu do 81,7%), zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem (23,0% w porównaniu do 7,5%), zdarzenia będące przyczyną przerwania leczenia (11,9% w

porównaniu do 3,3%) oraz zdarzenia prowadzące do śmierci (n=10 [4,1%] w porównaniu do n=1 [0,8%]). Uznano, że żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem.

Do badania VIP-AMD włączono pacjentów z postacią ukrytą bez komponenty klasycznej poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej, z ostrością wzroku >50 liter (20/100). W badaniu tym uczestniczyli również pacjenci z dodatkowo występującą postacią klasyczną CNV z ostrością wzroku powyżej 70 liter (20/40). Do badania włączono 339 pacjentów (225 do grupy werteporfiny, 114 do grupy placebo). Parametr skuteczności był taki sam, jak w badaniu TAP i VIO (patrz wyżej). W 12. miesiącu badania nie obserwowano statystycznie istotnych wyników pierwszorzędowego parametru skuteczności (wskaźnik odpowiedzi 49,3% w porównaniu do 45,6%, p=0,517). W 24. miesiącu obserwowano statystycznie istotną różnicę wynoszącą 12,9% na korzyść produktu leczniczego Visudyne w porównaniu z placebo (46,2% w porównaniu do 33,3%, p=0,023). W grupie pacjentów z ukrytymi bez klasycznych zmianami (n=258) stwierdzono statystycznie istotną różnicę wynoszącą 13,7% na korzyść produktu leczniczego Visudyne w porównaniu z placebo (45,2% w porównaniu z 31,5%, p=0,032). U większego odsetka pacjentów leczonych produktem leczniczym Visudyne w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane (89,3% w porównaniu do 82,5%), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (42,7% w porównaniu do 18,4%) oraz zdarzenia będące przyczyną przerwania leczenia (6,2% w porównaniu do 0,9%). U mniejszego odsetka pacjentów leczonych produktem leczniczym Visudyne wystąpiły zdarzenia prowadzące do śmierci (n=4 [1,8%] w porównaniu do n=3 [2,6%]); uznano, że żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem.

Patologiczna krótkowzroczność

Wykonano jedno wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, randomizowane badanie kliniczne (BPD OCR 003 PM lub *Verteporfin in Photodynamic Therapy-Pathologic Myopia* [VIP-PM]) u pacjentów z poddołkową neowaskularyzacją podsiatkówkową w przebiegu patologicznej krótkowzroczności. Do badania włączono 120 pacjentów (81 otrzymywało produkt leczniczy Visudyne, 39 placebo). Dawkowanie, sposób podania i ponowne leczenie było identyczne jak w badaniach AMD.

W 12. miesiącu, stwierdzono różnicę na korzyść produktu leczniczego Visudyne dla głównego kryterium skuteczności (procent pacjentów, których ostrość wzroku zmniejszyła się o mniej niż 3 linie) – 86% dla produktu leczniczego Visudyne wobec 67% dla placebo, p=0,011. Procent pacjentów, u których ostrość wzroku zmniejszyła się o mniej niż 1,5 linii wynosił 72% dla produktu leczniczego Visudyne i 44% dla placebo (p=0,003).

W 24. miesiącu, u 79% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Visudyne wobec 72% pacjentów otrzymujących placebo ostrość wzroku zmniejszyła się o mniej niż 3 linie (p=0,38). Procent pacjentów, u których ostrość wzroku zmniejszyła się o mniej niż 1,5 linii, wynosił 64% dla produktu leczniczego Visudyne i 49% dla placebo (p=0,106).

Wskazuje to, że korzyść kliniczna może zmniejszać się z czasem.

W związku z przedłużonym badaniem VIP-PM:

U pacjentów włączonych do obserwacji w 24. miesiącu badania i leczonych w niekontrolowanym, otwartym postępowaniu leczniczym w zależności od potrzeby, długookresowe, rozszerzone dane sugerują, że wynik badania wzroku pozostawał niezmienny do 60. miesiąca obserwacji.

W badaniu VIP-PM z udziałem pacjentów z patologiczną krótkowzrocznością, przeciętna liczba kuracji w roku wynosiła 3,5 w pierwszym roku po ustaleniu rozpoznania i 1,8 w roku drugim dla fazy randomizowanej, kontrolowanej placebo oraz 0,4 w roku trzecim, 0,2 w czwartym i 0,1 w piątym dla przedłużonej, otwartej fazy.

Nie stwierdzono żadnych innych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oba regioizomery werteporfiny wykazują podobne właściwości farmakokinetyczne w zakresie dystrybucji i eliminacji, dlatego z perspektywy farmakokinetyki oba izomery są uważane za werteporfinę i traktowane jako całość.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie leku (C_{max}) u pacjentów populacji docelowej po 10-minutowej infuzji, w dawce 6 lub 12 mg/m² powierzchni ciała, wyniosło odpowiednio 1,5 µg/ml i 3,5 µg/ml. Po podaniu 10-minutowej infuzji w dawkach z zakresu 3-14 mg/m² pc. zgłaszano, że objętość dystrybucji wyniosła około 0,60 l/kg mc. w stanie stacjonarnym, a klirens wyniósł około 101 ml/h/kg mc. Stwierdzono, że dla każdej podawanej dawki produktu leczniczego Visudyne międzyosobnicze różnice stężenia osocznego były maksymalnie dwukrotne dla C_{max} (natychmiast po zakończeniu infuzji) i w czasie naświetlania.

W pełnej krwi człowieka, 90% werteporfiny jest związane z białkami osocza, a 10% z komórkami krwi, z czego bardzo mała część jest związana z błonami komórkowymi. W osoczu człowieka, 90% werteporfiny jest związane z frakcjami lipoprotein osocza, a około 6% jest związane z albuminami.

Metabolizm

Grupa estrowa werteporfiny jest hydrolizowana przez esterazy osoczkowe i wątrobowe, co prowadzi do powstania dwukwasu pochodnego benzoporfiryny (BPD-DA, ang. *benzoporphyrin derivative diacid*). BPD-DA jest także fotouczulaczem, ale jego ekspozycja układowa jest mała (stanowi 5–10% ekspozycji na werteporfinę, co wskazuje, że większość substancji czynnej jest wydalana w postaci niezmienionej). W badaniach *in vitro* nie wykazano znamionowego udziału metabolizmu tlenowego z udziałem enzymów układu cytochromu P450 w metabolizmie leku.

Eliminacja

Średnie wartości okresu półtrwania werteporfiny w fazie eliminacji z osocza wynosiły około 5–6 godzin.

Łączne wydalanie werteporfiny i BPD-DA w moczu było mniejsze niż 1%, co wskazuje na wydalanie z żółcią.

Liniowość lub nieliniowość

Pole pod krzywą AUC i maksymalne stężenia w osoczu są proporcjonalne do wielkości dawki mieszczącej się w zakresie od 6 do 20 mg/m² pc.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub starsi)

Chociaż średnia wartość C_{max} osocza oraz wartości AUC u pacjentów w podeszłym wieku są większe niż obserwowane u młodych ochotników lub pacjentów, różnice te nie są uważane jako znaczące klinicznie.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z udziałem pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (definiowanymi jako osoby z dwoma nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby w chwili włączenia do badania), wartości AUC i C_{max} nie różniły się w sposób istotny od wartości odnotowanych w grupie kontrolnej. Jednak okres półtrwania był istotnie wydłużony o około 20%.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zgłaszano przeprowadzenia badań nad farmakokinetyką leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie werteporfiny i jej metabolitu przez nerki jest minimalne (<1% dawki werteporfiny) i dlatego występowanie klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na werteporfinę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest mało prawdopodobne.

Grupa etniczna/rasa

Zgłaszano, że farmakokinetyka werteporfiny jest podobna u zdrowych osób rasy kaukaskiej i mężczyzn narodowości japońskiej, którym podano dawkę 6 mg/m² pc. w 10-minutowej infuzji.

Wpływ płci

Po podaniu odpowiedniej dawki płeć nie ma istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych

Ostra toksyczność werteporfiny i toksyczność werteporfiny zależna od światła charakteryzowała się zależnym od dawki, ograniczonym uszkodzeniem tkanek głębokich w wyniku farmakologicznego działania PDT z werteporfiną. Toksyczność obserwowana po podaniu wielokrotnych dawek werteporfiny bez obecności światła dotyczyła głównie wpływu na układ krwiotwórczy. Stopień i nasilenie tych działań były zgodne we wszystkich przeprowadzonych badaniach i zależały od dawki leku oraz czasu trwania leczenia.

Toksyczny wpływ na oczy

Stopień toksycznego wpływu na oczy u zdrowych królików i małp, szczególnie na siatkówkę i (lub) naczyniówkę oka był zależny od dawki produktu leczniczego, dawki światła oraz czasu naświetlania. Badanie toksyczności na siatkówkę u zdrowych psów po dożylnym podaniu werteporfiny oraz działaniu światła na oko, nie wykazały toksycznego działania na oko w związku z leczeniem.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U ciężarnych samic szczura werteporfina podawana dożylnie w dawkach 10 mg/kg mc. na dobę (stanowiących około 40-krotność narażenia u ludzi przy dawce 6 mg/m² pc. na podstawie wartości AUC_{inf} u samic szczura) była związana ze zwiększeniem częstości występowania wrodzonego braku oczu/mikroftalmii, a dawki 25 mg/kg mc. na dobę (stanowiące około 125-krotność narażenia u ludzi przy dawce 6 mg/m² pc. na podstawie wartości AUC_{inf} u samic szczura) były związane ze zwiększeniem częstości występowania falistych żeber oraz wrodzonego braku oczu/mikroftalmii. U królików, którym podawano dawki o wielkości do 10 mg/kg mc. na dobę (stanowiące około 20-krotność narażenia u ludzi przy dawce 6 mg/m² pc. na podstawie powierzchni ciała) nie obserwowano żadnych działań teratogennych.

U szczurów po dożylnym podaniu werteporfiny w dawkach do 10 mg/kg mc. na dobę (stanowiących około 60- i 40-krotność narażenia u ludzi przy dawce 6 mg/m² pc. na podstawie AUC_{inf} odpowiednio u samców i samic szczura) nie stwierdzono wpływu leku na płodność samców i samic szczura.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających możliwe działanie rakotwórcze werteporfiny.

Działanie mutagenne

Werteporfina nie była genotoksyczna w zwykle stosowanych testach genotoksyczności, przeprowadzonych przy braku lub w obecności światła. Donoszono jednak, że terapia fotodynamiczna (PDT) powoduje powstawanie reaktywnych form tlenu i uszkodzenie DNA, w tym przerwanie nici DNA, powstawanie miejsc zasadowo labilnych, rozkład DNA oraz połączenia pomiędzy cząsteczkami

DNA i białkami, co może skutkować powstawaniem aberracji chromosomalnych, wymianą chromatyd siostrzanych (SCE) i mutacjami. Nie wiadomo, w jaki sposób możliwość powstawania uszkodzeń DNA pod wpływem PDT przekłada się na ryzyko dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Fosfatydyloglicerol z jaja
Dimirystoilofosfatydylocholina
Askorbylu palmitynian
Butylohydroksytoluen (E321)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Visudyne wytrąca się w roztworze chlorku sodu. Nie używać fizjologicznych roztworów chlorku sodu ani innych roztworów do podawania pozajelitowego.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Okres trwałości w zamkniętej fabrycznie fioletce

4 lata

Okres trwałości po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

Wykazano, że przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze 25°C w ciągu 4 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy podać natychmiast. Jeśli lek nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu ponosi osoba, która go sporządziła. Zwykle ten czas nie powinien być dłuższy niż 4 godziny przy przechowywaniu w temperaturze poniżej 25°C, w ciemnym miejscu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fioletkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 mg proszku do sporządzania roztworu do infuzji w szklanej fioletce jednorazowego użytku (typ I), szczelnie zamkniętej korkiem bromobutylovym i kapslem aluminiowym typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1 fioletkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuścić produkt leczniczy Visudyne w 7,0 ml wody do wstrzykiwań, aby uzyskać 7,5 ml roztworu o stężeniu 2 mg/ml. Rozpuszczony produkt leczniczy Visudyne jest nieprzejrystym roztworem o barwie ciemnozielonej. Zaleca się, aby rozpuszczony produkt leczniczy Visudyne był sprawdzany metodą wizualną pod względem braku zanieczyszczeń nierozpuszczalnych i zmiany barwy przed

podaniem. W celu uzyskania dawki 6 mg/m² (patrz punkt 4.2) należy rozcieńczyć odpowiednią ilość roztworu produktu leczniczego Visudyne roztworem dekstrozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) do końcowej objętości 30 ml. Nie używać roztworu chlorku sodu (patrz punkt 6.2). Zaleca się stosowanie standardowego zestawu do infuzji z filtrem z hydrofilową membraną (np. polieterosulfonową) o średnicy porów nie mniejszej niż 1,2 µm.

Fiolkę oraz nieużyty sporządzony roztwór należy wyrzucić po pojedynczym użyciu.

W razie rozlania roztworu należy go zebrać i wytrzeć miejsce wilgotną tkaniną. Należy unikać kontaktu oczu i skóry z lekiem. Zaleca się używanie gumowych rękawiczek i ochrony na oczy. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/140/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 maja 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>