



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 1160

BUENOS AIRES, 13 FEB 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015087-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VISUDYNE / VERTEPORFIN, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR 15 mg, aprobada por Certificado N° 48.717.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular ANMAT N° 004/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

mea



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº **1 160**

Que a fojas 320 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VISUDYNE / VERTEPORFIN, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR 15 mg, aprobada por Certificado Nº 48.717 y Disposición Nº 3064/00, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 248 a 250, para los rótulos, de fojas 251 a 266, 274 a 289 y 297 a 312, para los prospectos y de fojas 267 a 273, 290 a 296 y 313 a 319, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3064/00 los rótulos autorizados por las fojas 248, los prospectos autorizados por las fojas 251 a 266 y la información para el

mes



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montecitorio

DISPOSICIÓN N° 1160

paciente autorizada por las fojas 267 a 273, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.717 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015087-13-3

DISPOSICIÓN N° 1160

9 js MEA -

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**1160**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.717 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VISUDYNE / VERTEPORFIN, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR 15 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3064/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001048-00-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4976/12.-	Rótulos de fs. 248 a 250, corresponde desglosar fs. 248. Prospectos de fs. 251 a 266, 274 a 289 y 297 a 312, corresponde desglosar de fs. 251 a 266. Información para el paciente de fs. 267 a 273, 290 a 296 y 313 a 319, corresponde desglosar de fs. 267 a 273.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 48.717 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 13 FEB 2014del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-015087-13-3

DISPOSICIÓN N° **1 160**

js MEA

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1160

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

Visudyne®
Verteporfin
Polvo para reconstituir

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Verteporfin..... 15 mg

Excipientes: Lactosa 690 mg, Dimiristoil-Fosfatidilcolina 71 mg, Fosfatidilglicerol de Huevo 49 mg, Ascorbil-Palmitato 0.15 mg, Hidroxitolueno Butilado 0.015 mg.

Acción terapéutica

Agente de desórdenes vasculares oculares. Agente antineovascularizante.

Código ATC S01LA01

Indicaciones

Visudyne® está indicado para el tratamiento de pacientes con Neovascularización Coroidea subfoveal:

- Predominantemente clásica y debida a degeneración macular relacionada con la edad
- Oculta debida a degeneración macular relacionada con la edad
- Miopía patológica o presunta histoplasmosis ocular

Características farmacológicas/propiedades

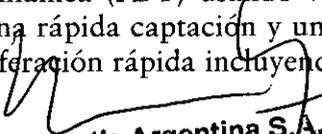
Propiedades Farmacodinámicas

Verteporfin es un derivado monoácido de benzoporfirina (BPD-MA) que consiste en una mezcla 1:1 de los regioisómeros BPD-MA_C y BPD-MA_D, de igual actividad. Se usa como droga activada por la luz (fotosensibilizador). Se ha constatado que los isómeros posicionales tienen propiedades fotodinámicas similares.

Verteporfin produce agentes citotóxicos sólo cuando es activado por la luz en presencia de oxígeno. Cuando la energía absorbida por la porfirina es transferida a un oxígeno, se genera un oxígeno libre altamente reactivo y de corta duración. El oxígeno libre provoca lesiones en las estructuras biológicas que se encuentran dentro del intervalo de difusión, lo que conduce a una oclusión vascular local, daño celular y, en determinadas condiciones, muerte celular.

La selectividad de la terapia fotodinámica (PDT) usando verteporfin se basa, además de una exposición a la luz localizada, en una rápida captación y una selectiva retención de verteporfin por parte de células en fase de proliferación rápida incluyendo el endotelio de la neovascularura coroidea.

ML


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL

Estudios Clínicos

Degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) con NVC subfoveal predominantemente clásica

En dos estudios clínicos aleatorios, multicéntricos, controlados con placebo y doble ciego BPD OCR 002 A y B (Tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad con terapia fotodinámica [TFD] A y B). Se trataron un total de 609 pacientes (402 con verteporfin y 207 con placebo). El objetivo fue demostrar la eficacia a largo plazo y la seguridad de la terapia fotodinámica (PDT) con verteporfin en la limitación de la disminución de la agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidea (CNV) subfoveal por DMRE.

La variable de eficacia primaria fue la tasa de respuesta, definida como la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras (equivalentes a 3 líneas) de agudeza visual (medidas con la tarjeta del ETDRS) en el mes 12.

Los siguientes criterios de inclusión fueron considerados para el tratamiento: pacientes mayores de 50 años, presencia de CNV secundaria a DMRE, presencia de componentes de lesión clásica en la CNV (definidos por áreas bien demarcadas de fluoresceína en la angiografía), CNV subfoveal (comprometiendo el centro geométrico de la zona avascular foveal), área de CNV clásica más lesión oculta mayor o igual al 50% del total de la superficie de la lesión, dimensión lineal mayor de la lesión menor a 9 MPS (macular photocoagulation study) y una agudeza visual corregida entre 34 y 73 letras (aproximadamente 20/40 y 20/200) en el ojo tratado. Se admitía la presencia de CNV con lesiones ocultas (fluorescencia mal demarcada en el angiograma). Durante estos estudios estaba permitido el retratamiento cada 3 meses si la angiografía mostraba alguna recurrencia o persistencia de filtrado.

Los resultados a 12 meses indicaron que Visudyne® fue estadísticamente superior al placebo en términos de la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento. Los estudios mostraron una diferencia del 15% entre los grupos tratados (61% para Visudyne® comparados con un 46% del placebo, $p < 0.001$, análisis en la población de intención de tratamiento). Este 15% de diferencia fue confirmado a los 24 meses (53% para Visudyne® contra 38% del placebo, $p < 0.001$).

El subgrupo de pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas (el componente clásico abarcaba el 50% o más de la superficie total de la lesión) (N=242; Visudyne® 159, placebo 83) fue el que presentó el mayor beneficio. Luego de 12 meses, estos pacientes mostraron una diferencia del 28% (67% para Visudyne® contra 39% del placebo, $p < 0.001$) y este beneficio fue mantenido hasta el mes 24 (59% vs 31%, $p < 0.001$). A los 12 meses, sólo el 12% de los pacientes tratados con Visudyne® mostraban una pérdida severa de la visión (≥ 6 líneas de agudeza visual) comparados con un 33% de los pacientes tratados con placebo, y del 15% de los pacientes tratados con Visudyne® comparados con un 36% de los pacientes tratados con placebo en el mes 24.

En pacientes seguidos desde el mes 24 en adelante y tratados con Visudyne® en un estudio de extensión abierto, no controlado (estudio de extensión TAP A+B), los datos sugieren que los resultados de la visión en el mes 24 pueden ser sostenidos por más de 60 meses. No se identificó ningún asunto de seguridad adicional en el estudio de extensión.

En el estudio TAP en todos los tipos de lesiones, el número promedio de tratamientos por año fue de 3.5 en el primer año luego del diagnóstico y 2.4 en el segundo año para la fase aleatoria de control con placebo, 1.3 en el tercer año, 0.4 el cuarto y 0.1 el quinto año para la fase de extensión abierta.

Degeneración Macular Relacionada con la edad con NVC subfoveal oculta y sin componente clásico

Dos estudios aleatorios, controlados con placebo, doble ciego, multicéntricos, de 24 meses (BPD OCR 003 AMD (Verteporfin en la terapia fotodinámica-DMRE [VIP-AMD]) y BPD

109

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



OCR 013 (Visudyne® en la Neovascularización Coroidea Oculta [VIO]) fueron realizados en pacientes con DMRE con NVC subfoveal oculta y sin componente clásico.

En uno de los estudios (BPD OCR 003 AMD), se observó un beneficio terapéutico estadísticamente significativo a los 2 años; sin embargo, dicho beneficio no se confirmó en el segundo estudio (BPD OCR 013). No se ha constatado regularmente que Visudyne® tenga un efecto beneficioso en esta población de pacientes. Los detalles de los resultados del estudio se resumen a continuación.

En el ensayo BPD OCR 003 AMD se estudió a pacientes que presentaban NVC subfoveal oculta sin lesiones clásicas con una agudeza visual de ≥ 50 letras (20/100), o una NVC con lesiones clásicas con una agudeza visual de ≥ 70 letras (20/40). Fueron enrolados en este estudio 339 pacientes (225 con verteporfin, 114 con placebo). El parámetro de eficacia fue el mismo que en el BPD OCR 002 (ver arriba).

En el mes 12, a pesar que los parámetros de eficacia secundarios (cambios en la agudeza visual y sensibilidad al contraste, resultados angiográficos, desarrollo de componentes clásicos en pacientes con lesiones ocultas) fueron estadísticamente significativos para Visudyne®, el estudio no mostró ningún resultado estadísticamente significativo en los parámetros primarios de eficacia (tasa de respuesta).

En el mes 24, fue observada una diferencia estadísticamente significativa del 12.9% a favor de Visudyne® comparada con placebo (46.2% vs 33.3%, $p=0.023$). Un grupo de pacientes que tenían lesiones ocultas sin componente clásico (N=258), mostró una diferencia estadísticamente significativa del 13.7% a favor de Visudyne® comparada con placebo (45.2% vs 31.5%, $p=0.032$).

Los análisis de exploración por subgrupos sugirieron que el beneficio del tratamiento fue mayor para las lesiones ocultas sin componente clásico tanto con lesiones pequeñas (<4MPS-DA) o bajos niveles de visión (<65 letras) de base (N=187). En aquellos pacientes, la diferencia en la tasa de repuesta fue del 26.2% a favor de Visudyne® comparada con placebo (51.2% vs 25% en el mes 24, $p<0.001$).

En el ensayo BPD OCR 013 se estudió a pacientes con NVC subfoveal oculta sin lesiones clásicas y una agudeza visual de 73-34 letras (20/40-20/200), y los pacientes con lesiones mayores que 4 áreas de disco del MPS debían tener una agudeza visual inicial inferior a 65 letras (<20/50). En total, participaron en el estudio 364 pacientes (244 recibieron verteporfin y 120 recibieron placebo). El parámetro principal de la eficacia era el mismo que en los ensayos BPD OCR 002 y BPD OCR 003 AMD (véase más arriba), y para él se definía una valoración adicional a los 24 meses. Se definió también otro parámetro de la eficacia: la proporción de pacientes que habían perdido menos de 30 letras (el equivalente a 6 líneas) de agudeza visual a los 12 y a los 24 meses respecto a la agudeza visual inicial. El estudio no mostró resultados estadísticamente significativos del parámetro principal de la eficacia a los 12 meses (porcentaje de pacientes que habían perdido menos de 15 letras: 62,7% frente a 55,0%, $p=0,158$; porcentaje de pacientes que habían perdido menos de 30 letras: 84,0% frente a 83,3%, $p=0,868$) o a los 24 meses (porcentaje de pacientes que habían perdido menos de 15 letras: 53,3% frente a 47,5%, $p=0,300$; porcentaje de pacientes que habían perdido menos de 30 letras: 77,5% frente a 75,0%, $p=0,602$).

Miopía patológica

Se llevó a cabo un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (BPD OCR 003 PM- Verteporfin en la terapia fotodinámica - Miopía patológica [VIP-PM]) en 120

MA

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

pacientes (81 Visudyne® y 39 Placebo) con neovascularización coroidea subfoveal causada por miopía patológica. La posología y retratamiento fueron los mismos que para los ensayos de DMRE. Un análisis planeado de seguridad y eficacia fue conducido a los 12 y 24 meses, con un porcentaje de 96% y 95% de pacientes que completaron cada parte del estudio, respectivamente.

En el mes 12 se observó un beneficio estadísticamente significativo favorable para el grupo de Visudyne®. Para la variable de eficacia primaria (porcentaje de pacientes que perdieron menos de 3 líneas de agudeza visual) los pacientes mostraron una diferencia de aproximadamente el 20% entre los grupos (86% para Visudyne® vs 67% para placebo, $p=0.011$). El porcentaje de pacientes con visión estabilizada, definida por una pérdida de menos de 1,5 líneas, fue de 72% para Visudyne® frente a 44% para placebo, mostrando una diferencia del 28% entre ambos grupos ($p=0.003$). Veintiséis pacientes tratados con Visudyne® (32%) y 6 pacientes tratados con placebo (15%) ganaron más de 1 línea de agudeza visual.

En el mes 24, el porcentaje de pacientes que perdieron menos de 3 líneas de agudeza visual fue del 79% para Visudyne® y del 72% para los pacientes con placebo, mostrando una diferencia del 7% entre los grupos ($p=0.381$). El porcentaje de pacientes que perdieron menos de 1,5 líneas de agudeza visual fue de 64% para Visudyne® y 44% para placebo, mostrando una diferencia del 16% ($p=0.106$). 32 pacientes tratados con Visudyne® (40%) ganaron más de 1 línea de agudeza visual, 10 de ellos más de 3 líneas. En comparación, 5 pacientes tratados con placebo (13%) mejoraron 1 línea o más, y ninguno mejoró 3 líneas o más. En pacientes seguidos desde el mes 24 en adelante y que recibieron Visudyne® como en el estudio de extensión abierto y no controlado (extensión VIP-PM), los datos sugieren que los resultados de visión en el mes 24 pueden ser sostenidos por más de 60 meses. No se identificó ningún asunto de seguridad adicional en el estudio de extensión.

En el estudio VIP-PM en miopía patológica, el número promedio de tratamientos por año fue de 3.5 en el primer año luego del diagnóstico y 1.8 en el segundo año para la fase de control con placebo aleatoria; en la fase de extensión abierta fue de 0.4 en el tercer año, 0.2 en el cuarto y 0.1 en el quinto año.

Presunta histoplasmosis ocular

Un estudio abierto (BPD OCR 004 Visudyne® en la Histoplasmosis Ocular [VOH]) fue realizado en pacientes con CNV por síndrome de histoplasmosis ocular. Un total de 26 pacientes fueron tratados con Visudyne® en el estudio. La posología y los retratamientos fueron los mismos que en los estudios de DMRE. Luego de la terapia con Visudyne®, los puntajes de agudeza visual mejoraron 7 líneas o más desde la base en el 46% de los pacientes luego de 24 meses de seguimiento, con un 36% de pacientes habían ganando 15 o más letras de agudeza visual. Estos resultados muestran que la terapia con verteporfin demuestra una mejoría en la visión comparada con la progresión natural de la enfermedad, que resulta en una pérdida de la visión.

En pacientes seguidos desde el mes 24 en adelante y tratados con Visudyne® en un estudio de extensión abierto, no controlado (estudio de extensión VOH), los datos sugieren que los resultados de la visión en el mes 24 pueden mantenerse por más de 48 meses. No se identificó ningún asunto de seguridad adicional en este estudio de extensión.

En el estudio VOH para presunta histoplasmosis ocular, el número promedio de tratamientos por año fue de 2.9 en el primer año luego del diagnóstico y 1.2 en el segundo, 0.2 en el tercer año y 0.1 el cuarto año.

MA



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 1 160



Farmacocinética

Los dos isómeros posicionales de verteporfin muestran unas propiedades farmacocinéticas de distribución y eliminación similares, por lo que, desde el punto de vista farmacocinético, ambos se consideran en conjunto verteporfin.

Distribución: La C_{max} después de una infusión durante 10 minutos de 6 y 12 mg/m² de superficie corporal es aproximadamente de 1,5 y 3,5 microgramos/ml, respectivamente. Se han registrado un volumen de distribución de alrededor de 0,60 l/kg en el estado de equilibrio y una depuración en torno a 101 ml/h/kg tras una infusión de 10 minutos y en un intervalo terapéutico de 3-14 mg/m². Una variación inter individual de hasta un máximo de 2 veces la concentración plasmática de la C_{max} (inmediatamente después de la infusión) y al momento de la administración del láser fue encontrado para cada dosis de Visudyne®.

Unión a proteínas

En el plasma humano, el 90% de verteporfin está unido a fracciones de lipoproteínas plasmáticas, y aproximadamente un 6% con albúmina.

Metabolismo

El grupo éster del verteporfin es hidrolizado por esterasas plasmáticas y hepáticas conduciendo a la formación de un derivado diácido de benzoporfirina (BPD-DA). El BPD-DA es también un fotosensibilizador pero su exposición sistémica es baja (5-10% de la exposición de verteporfin, sugiriendo que la mayoría de la droga es eliminada sin cambios). Estudios *in vitro* no mostraron ningún compromiso significativo del metabolismo oxidativo de las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

Luego de la infusión intravenosa, verteporfin exhibe una eliminación biexponencial. Los valores medios de la vida media de eliminación oscilaron aproximadamente entre unas 5-6 horas para Visudyne®. La excreción combinada de verteporfin y BPD-DA en orina humana fue menos del 1% sugiriendo una excreción biliar.

Proporcionalidad respecto a la dosis

El grado de exposición y la concentración plasmática máxima son proporcionales a la dosis entre 6 y 20 mg/m².

Poblaciones especiales

Ancianos (de 65 años en adelante)

La $C_{máx}$ de verteporfin es algo mayor (un 26% con la dosis propuesta de 6 mg/m²) en los ancianos que en voluntarios sanos jóvenes, lo que puede dar lugar a una mayor exposición. La trascendencia clínica de esta diferencia relacionada con la edad es remota, ya que la evaluación de la relación riesgo-beneficio en la población destinataria es favorable.

Disfunción hepática

En un estudio de pacientes con insuficiencia hepática leve (definida como resultados anómalos en dos pruebas de función hepática en el momento del reclutamiento), la AUC y la $C_{máx}$ no eran significativamente distintas de las del grupo de control, mientras que la semivida aumentaba en grado significativo, en torno a un 20%.

MCQ

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzi
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 1 160



Disfunción renal

No se han notificado estudios de la farmacocinética de verteporfin en pacientes con disfunción renal. La excreción renal de verteporfin y de su metabolito es mínima (<1% de la dosis de verteporfin) por lo que es improbable que los pacientes con disfunción renal presenten variaciones clínicamente significativas de la exposición a verteporfin.

Grupos étnicos o razas

Se ha observado que la farmacocinética de verteporfin es similar en varones sanos de raza blanca y nipona tras una dosis de 6 mg/m² administrada en una infusión de 10 minutos.

Efectos debidos al sexo

Con la dosis que se prevé utilizar en la clínica, los parámetros farmacocinéticos no se ven afectados en grado significativo por el sexo.

Datos sobre toxicidad preclínica

Toxicidad tras dosis únicas o repetidas

La toxicidad aguda (tras dosis únicas) y fotodependiente de verteporfin se caracterizaba por lesiones tisulares profundas y localizadas que dependían de la dosis y eran consecuencia del efecto farmacológico de la TFD con verteporfin. La toxicidad observada tras dosis múltiples de verteporfin sin aplicación de luz se asociaba fundamentalmente a efectos sobre el sistema hematopoyético. La amplitud y la intensidad de estos efectos eran concordantes en todos los estudios y dependían de la dosis de fármaco y de la duración de la administración.

Toxicidad para la reproducción

En ratas gestantes, dosis intravenosas de verteporfin de 10 mg/kg/día (unas 40 veces la exposición humana con 6 mg/m², basada en la AUC_{inf} en ratas hembras) se asociaban a una mayor incidencia de anoftalmía/microftalmía, y dosis de 25 mg/kg/día (unas 125 veces la exposición humana con 6 mg/m², basada en la AUC_{inf} en ratas hembras) se asociaban a una mayor incidencia de costillas onduladas y de anoftalmía/microftalmía. En conejos no se observaron efectos teratógenos con dosis de hasta 10 mg/kg/día (unas 20 veces la exposición humana con 6 mg/m², basada en la superficie corporal).

No se han observado efectos sobre la fertilidad de ratas machos o hembras tras la administración intravenosa de verteporfin en dosis de hasta 10 mg/kg/día (unas 60 y 40 veces la exposición humana con 6 mg/m², basada en la AUC_{inf} en ratas machos y ratas hembras, respectivamente).

Carcinogenia

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial carcinógeno de verteporfin.

Mutagenia

En la batería habitual de pruebas de genotoxicidad, verteporfin no se mostró genotóxica ni en ausencia ni en presencia de luz. Sin embargo, se ha observado que la terapia fotodinámica, como categoría terapéutica, causa lesiones en el ADN, por ejemplo, escisión de hebras de ADN, generación de sitios abásicos, degradación del ADN y formación de enlaces entre el ADN y proteínas, que pueden dar lugar a aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátides hermanas y mutaciones. No se sabe de qué modo la capacidad de los agentes para TFD de dañar el ADN se traduce en riesgo para el ser humano.

MCA

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

1 160



Posología /Dosificación - Modo de Administración

Solo deben administrar la terapia con Visudyne® oftalmólogos con experiencia en el tratamiento de pacientes con degeneración macular asociada a la edad, miopía patológica o presunta histoplasmosis ocular.

Posología

Población destinataria general (adultos, incluidos los ancianos de 65 años en adelante):

El tratamiento con Visudyne® se realiza en dos fases:

La primera consiste en una infusión intravenosa de 10 minutos de Visudyne® a una dosis de 6 mg/m² de superficie corporal, diluyéndose en 30 mL de solución para infusión (ver "Instrucciones de uso y manipulación").

La segunda fase es la activación de Visudyne® por la luz 15 minutos después del comienzo de la infusión. (ver "Modo de Administración").

Los pacientes deben ser re-evaluados cada 3 meses y re-tratados si aparecen recurrencias de filtrado de la membrana neovascular coroidea. La terapia con Visudyne® puede ser aplicada cada 3 meses más o menos 2 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

Debe sopesarse con prudencia el tratamiento con Visudyne® en caso de obstrucción biliar o disfunción hepática moderada o grave, ya que no se tiene experiencia en este tipo de pacientes. Dado que verteporfin se excreta fundamentalmente por vía biliar (hepática), puede que la exposición a ella aumente. La exposición a verteporfin no aumenta significativamente en los pacientes con disfunción hepática leve (ver "Características farmacológicas/propiedades"), y no es preciso ajustar la dosis.

Disfunción renal

No se ha estudiado Visudyne® en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, las características farmacológicas no indican que sea necesario ajustar la dosis (ver "Características farmacológicas/propiedades").

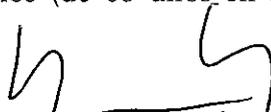
Población pediátrica

No se ha investigado el uso en la población pediátrica. Visudyne® no está indicado en esta población.

Población geriátrica (de 65 años en adelante)

La posología es la misma en los ancianos (de 65 años en adelante) que en los adultos más jóvenes.

MCA


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzjan
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Modo de administración

Este medicamento solo debe administrarse como infusión intravenosa.

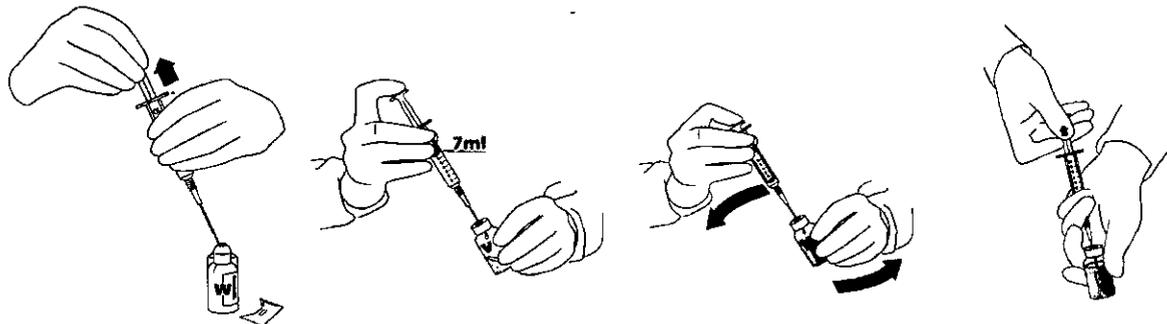
Para la fotoactivación, una luz roja no térmica (longitud de onda: 689 nm \pm 3 nm), generada por un diodo láser, se dirige hacia la lesión neovascular coroidea utilizando un dispositivo de fibra óptica montado en la lámpara de hendidura y empleando una lente de contacto adecuada. Con la intensidad de luz recomendada de 600 mW/cm² se necesitan 83 segundos para aplicar la dosis de luz necesaria de 50 J/cm².

La mayor dimensión lineal de la lesión neovascular coroidea se determina mediante angiografía con fluoresceína y fotografía del fondo de ojo. Se recomienda 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 bloqueo de fluorescencia. Para garantizar el tratamiento de los bordes mal delimitados de una lesión se debe cubrir la misma y unos límites adicionales de 500 micrómetros. El borde nasal de la lesión debe estar al menos a 200 micrómetros del borde temporal del disco óptico. El máximo tamaño del spot usado para el primer tratamiento en estudios clínicos fue de 6,600 micrómetros. Para el tratamiento de una lesión mayor que el tamaño máximo de la zona de tratamiento, el rayo de luz debe cubrir el área más grande posible de la lesión activa.

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

Instrucciones de uso y manipulación

Reconstituir Visudyne® en 7,0 ml de agua para inyectables para producir 7,5 mL de solución concentrada de 2,0 mg/ml.



Agua para inyectables

7mL de agua para inyectables
en la ampolla de Visudyne®

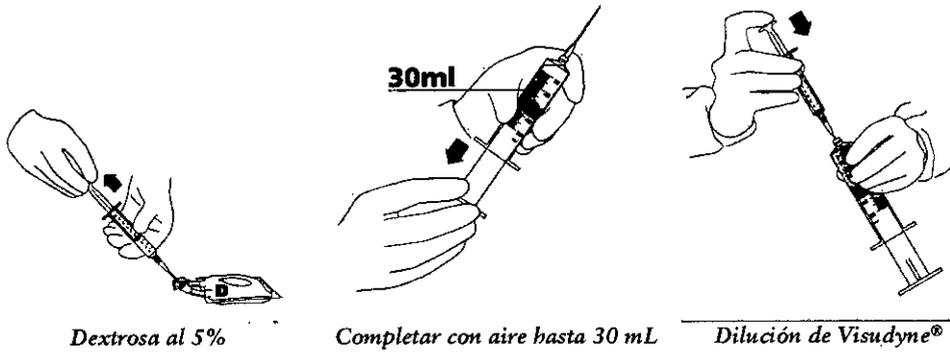
Agitar

Dosis de Visudyne® (2mg/ml)

Para obtener una dosis de 6 mg/m² de superficie corporal, se diluirá la cantidad necesaria de solución de Visudyne® con dextrosa 5% para inyección hasta un volumen final de 30 ml. Para ello se cargará en la jeringa 30 ml de dextrosa al 5% menos el volumen de Visudyne® y se llegará a los 30 ml aspirando aire. Luego se inyectará el volumen de la jeringa de Visudyne® en la jeringa que contiene la dextrosa al 5% completándose la dilución en un volumen final de 30 ml.

KUA


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

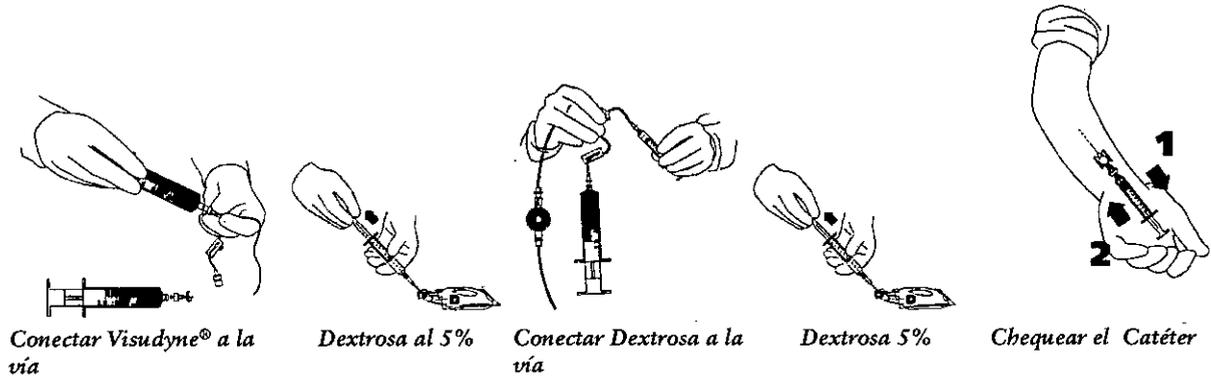


Dextrosa al 5%

Completar con aire hasta 30 mL

Dilución de Visudyne®

Posteriormente se conectará la dilución de Visudyne® y un volumen de dextrosa al 5% a la línea de infusión y por otro lado se chequeará el catéter con otra jeringa con dextrosa al 5%. Con la dextrosa al 5% de la línea de infusión se llenará la misma y luego se conectará la línea al catéter para iniciar la infusión.



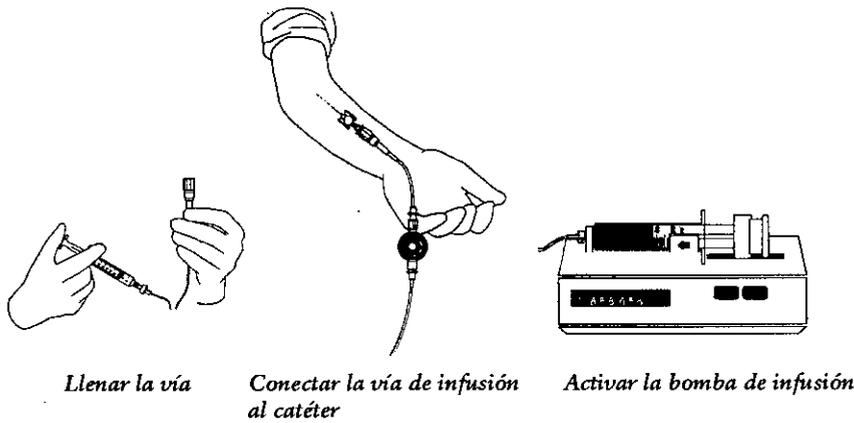
Conectar Visudyne® a la vía

Dextrosa al 5%

Conectar Dextrosa a la vía

Dextrosa 5%

Chequear el Catéter



Llenar la vía

Conectar la vía de infusión al catéter

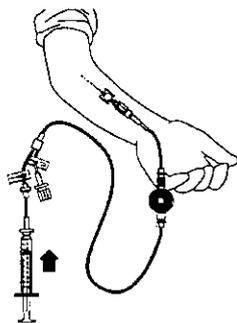
Activar la bomba de infusión

Finalmente luego de la infusión se limpiará la vía con dextrosa 5%.

11/4

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

**Limpiar la vía**

Evitar la reconstitución y dilución con luz brillante directa. No debe usarse solución salina (ver "Incompatibilidades"). Se recomienda el uso del filtro de la línea de infusión; los filtros de hasta 1.2 micrómetros fueron usados en los ensayos clínicos.

Si se vierte el material, deberá recogerse con un paño ligeramente húmedo. Evitar el contacto con los ojos y la piel. Se recomienda el uso de guantes y protección ocular.

Contraindicaciones

Visudyne® está contraindicado en pacientes con porfiria o hipersensibilidad conocida a verteporfina o algunos de los excipientes de Visudyne®.

Advertencias**Fotosensibilidad después del tratamiento**

Los pacientes tratados con Visudyne® serán fotosensibles dentro de las 48 horas después de la infusión. Durante ese período los pacientes deberán evitar la exposición sin protección de la piel, ojos y otros órganos corporales a la luz directa del sol y a luces interiores brillantes como salones de bronceado, luces halógenas fuertes, o iluminación de quirófanos o consultorios odontológicos. La exposición prolongada a la luz de aparatos médicos como oxímetros de pulso deben ser evitados por 48 horas posteriores a la administración de Visudyne®. Si es necesario realizar una cirugía de urgencia dentro de las 48 horas posteriores al tratamiento deben ser protegidos los órganos internos tanto como sea posible de luces intensas.

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 UV no son efectivos para proteger de las reacciones de fotosensibilidad.

La luz interior suave es segura. Los pacientes no deberán quedarse en la oscuridad, sino que es conveniente más bien que se expongan a la luz interior normal, ya que ésta acelera la eliminación del fármaco a través de la piel ("fotobleaching" [photobleaching]).

Uso en pacientes con disfunción hepática Visudyne® deberá ser considerado con cuidado en pacientes con compromiso hepático moderado a severo o con obstrucción biliar ya que no hay suficiente experiencia en este tipo de pacientes.

Disminución de la visión

Los pacientes que experimentan un severo descenso de la visión (equivalente a 4 líneas o más) durante la semana siguiente al tratamiento no deben ser retratados, hasta que su visión no se

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtziar
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



haya recuperado completamente al nivel del pre-tratamiento y que los riesgos y beneficios potenciales del retratamiento hayan sido considerados por el médico.

Extravasación

La extravasación de Visudyne®, especialmente si el área afectada es expuesta a la luz, puede producir dolor severo, inflamación, edema o cambio de color en el punto de inyección. El alivio del dolor puede requerir tratamiento analgésico.

Para evitar la extravasación, las precauciones estándares a seguir son: la guía intravenosa debe ser establecida antes de la infusión de Visudyne® y debe ser controlada. Deben ser usadas las grandes venas del brazo, preferentemente las antecubitales, debiéndose evitar las pequeñas venas de la mano. Si se produce extravasación, la perfusión debe detenerse inmediatamente y aplicarse compresas frías. Proteger cuidadosamente el área afectada de la luz directa brillante hasta que el edema y cambio de color hayan desaparecido para evitar quemaduras locales que podrían ser severas.

Supervisión médica durante la infusión

Se ha descrito dolores en el pecho, reacciones vaso vagues y reacciones de hipersensibilidad, pueden ser en raras ocasiones severas. Tanto las reacciones vaso vagues como las reacciones de hipersensibilidad son asociadas con síntomas generales como síncope, sudoración vértigo, rash, disnea, ruborización y cambios en la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca. Los pacientes deben estar bajo supervisión médica durante la infusión con Visudyne®.

Uso en pacientes anestesiados

No hay datos clínicos sobre el uso de Visudyne® en pacientes anestesiados. En cerdos sedados o anestesiados una dosis de Visudyne® 10 veces mayor que la recomendada en bolo causó efectos hemodinámicos severos incluyendo la muerte, probablemente como resultado de la activación del complemento. La dosificación previa con difenilhidramina disminuyó esos efectos sugiriendo que la histamina puede jugar un rol en este proceso. Estos efectos no fueron observados en cerdos concientes no sedados, o en otras especies incluidos los humanos. Hasta 5 veces la concentración plasmática esperada de Visudyne® en pacientes tratados causó un bajo nivel de activación del complemento en la sangre humana *in vitro*. No hubo reportes clínicos relevantes de complemento activado en trabajos clínicos pero el riesgo de reacciones anafilácticas debido a activación de complemento no puede ser excluido.

Tratamiento del segundo ojo

Los trabajos controlados sólo admiten el tratamiento de un ojo por paciente. Sin embargo, si el tratamiento del segundo ojo es necesario, el láser debe ser aplicado en el segundo ojo inmediatamente después de la aplicación del láser en el primer ojo sin demorarse más de 20 minutos del comienzo de la infusión.

Uso de láseres incompatibles

El uso de láseres incompatibles que no presenten las características requeridas de luz para la fotoactivación de Visudyne® podría resultar en un tratamiento incompleto debido a la activación parcial de Visudyne®, un exceso de tratamiento por un exceso de activación de

MCA



Visudyne® o un daño de los tejidos normales que rodean a la lesión.

Precauciones

Efectos sobre la habilidad de manejar y usar máquinas

Luego del tratamiento con Visudyne®, los pacientes pueden desarrollar disturbios visuales transitorios como visión anormal, visión disminuida, o defectos en el campo visual que pueden interferir con sus habilidades para manejar y usar máquinas. Los pacientes no deben manejar o usar máquinas hasta que esos síntomas persistan.

Incompatibilidades

Visudyne® precipita en soluciones salinas. No usar solución salina normal ni otras soluciones parenterales. No mezclar Visudyne® en la misma solución con otros fármacos.

Interacciones:

No han sido realizados estudios en humanos de interacción con otras drogas.

Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta. Otros fármacos fotosensibilizantes

Es posible que el uso concomitante de otras drogas fotosensibilizantes (ej. tetraciclinas, sulfonamidas, fenotiazinas, sulfonilurea, agentes hipoglucemiantes, diuréticos tiazídicos y griseofulvina) podría aumentar el potencial para reacciones de fotosensibilidad.

Fármacos que incrementan la captación de verteporfin en el endotelio vascular.

Se sabe que algunos fármacos tales como los antagonistas del calcio o la polimixina B, así como la radioterapia, alteran el endotelio vascular y pueden causar una mayor captación tisular de verteporfin cuando se co-administran con éste.

Captadores de radicales libres

Aunque no se dispone de pruebas clínicas, los antioxidantes (como el betacaroteno) o los fármacos que captan radicales libres (como el dimetilsulfóxido (DMSO), el formato, el manitol o el etanol pueden neutralizar (quench) las especies reactivas del oxígeno generadas por verteporfin, lo que determinaría una menor actividad de éste.

Fármacos que antagonizan la oclusión vascular

Dado que la oclusión vascular es el principal mecanismo de acción de verteporfin, existe la posibilidad teórica de que fármacos como los vasodilatadores o los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (como los inhibidores del tromboxano A2) antagonicen el efecto de verteporfin.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad de procrear

No hay recomendaciones especiales.

1994


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Agencias Regulatorias
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Embarazo

La experiencia con Visudyne® en mujeres embarazadas es insuficiente. Verteporfin ha mostrado efectos de teratogenicidad en una especie (ratas) con dosis causantes de toxicidad maternal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Visudyne® debería ser usado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio justifica los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se han detectado verteporfin y su metabolito diácido en la leche materna humana. Tras una infusión de 6 mg/m² en un solo individuo, la concentración de verteporfina en la leche materna llegó hasta el 66 % de la concentración plasmática correspondiente, y a las 24 horas había descendido por debajo del umbral de detección (2 ng/ml). El metabolito diácido mostraba unas concentraciones máximas más bajas, pero persistía durante al menos 48 horas. Se estimó que la cantidad de metabolito diácido excretado en la leche materna el segundo día posterior a la administración (es decir, entre 24 y 48 horas después de ella) era, como máximo, 7,5 µg, o alrededor del 0,075 % de la dosis materna; y después de ese plazo la cantidad de metabolito diácido excretado diariamente en la leche materna disminuía en al menos un 50 % cada día. Dada la posibilidad de que Visudyne® cause reacciones adversas en los lactantes, se debe posponer el tratamiento o bien la madre debe interrumpir la lactancia durante al menos las 48 horas posteriores a la administración (se extraerá la leche y se eliminará). A la hora de decidir si se pospone el tratamiento o se prolonga la interrupción de la lactancia deben tenerse en cuenta la importancia del medicamento para la madre y las consecuencias de interrumpir la lactancia tanto para el niño como para la madre.

Fertilidad

No se dispone de información sobre los efectos de verteporfin sobre la fecundidad humana. En ratas, no se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras (ver "DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA").

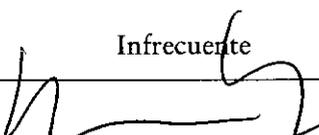
Reacciones Adversas

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 : Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido	Categoría de frecuencia (CIOMS III)
Trastornos oculares	
Desprendimiento de retina (no regmatógeno)	Infrecuente

MA


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

Hemorragia subretiniana o retiniana	Infrecuente
Hemorragia intravítrea	Infrecuente
Visión anormal ¹	Frecuente
Disminución de la visión ²	Frecuente
Defecto del campo visual ³	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Astenia	Frecuente
Edema en el sitio de inyección	Frecuente
Inflamación en el sitio de inyección	Frecuente
Extravasación en el sitio de inyección	Frecuente
Fiebre	Infrecuente
Dolor en el sitio de inyección ⁴	Frecuente
Hemorragia en el sitio de inyección	Infrecuente
Decoloración en el sitio de inyección	Infrecuente
Hipersensibilidad en el sitio de inyección	Infrecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Dorsalgia ⁴	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Hipoestesia	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Reacción de fotosensibilidad ⁵	Frecuente
Trastornos vasculares	
Hipertensión arterial	Infrecuente

¹Visión anormal, borrosa, nebulosa, difusa, o destellos de luz.

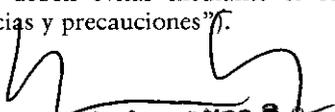
²En estudios clínicos oculares, de fase III, controlados con placebo se informó una disminución grave de la visión, equivalente a 4 líneas o más, dentro de los 7 días después del tratamiento, en el 2,1% de los pacientes tratados con verteporfin, y en menos del 1% de los pacientes en los estudios clínicos no controlados. El evento tuvo lugar principalmente en pacientes con CNV oculta, sólo lesiones debido a la AMD. Se observó una recuperación parcial de la visión en algunos pacientes.

³Defectos del campo visual, como halos grises u oscuros, escotoma y puntos negros.

⁴La infusión fue relacionada con dolor de espalda y en el pecho, que puede irradiarse a otras áreas, incluyendo pero no limitado a la pelvis, cintura escapular o caja torácica. El dolor de espalda durante la infusión en el grupo de Visudyne® no se asoció con ninguna evidencia de hemólisis o reacción alérgica y por lo general fue resuelto con el final de la infusión.

Reacciones de fotosensibilidad (en el 2,2% de los pacientes y < 1% de los cursos con Visudyne®) se produjeron en forma de quemaduras de sol después de la exposición a la luz solar, por lo general dentro de las 24 horas de infusión de Visudyne®. Estas reacciones se deben evitar mediante el cumplimiento de las instrucciones de protección de fotosensibilidad (ver "Advertencias y precauciones").

MCA


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

En la farmacovigilancia de Visudyne® se han registrado las reacciones adversas que se indican a continuación (tabla 2). Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar la frecuencia de estas reacciones de manera fiable, por lo que se clasifica como desconocida.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas espontáneamente o efectos indeseables raros en los ensayos clínicos (<0,1%)

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido
Trastornos oculares
Vasos retinianos o coroideos no perfundidos
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina
Edema retiniano
Edema macular
Trastornos cardíacos
Frecuencia cardíaca irregular
Dolor torácico
Mareos
Disnea
Síncope
Trastornos gastrointestinales
Dolor pélvico
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Ampollas en el sitio de inyección
Malestar
Dolor torácico
Trastornos del sistema inmunitario
Reacción de hipersensibilidad ¹
Trastornos del sistema nervioso
Cefalea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Prurito
Exantema
Hiperhidrosis
Urticaria
Trastornos vasculares
Fluctuación de la tensión arterial
Crisis vasomotoras
Presíncope

¹Reacciones vaso-vagal (presíncope) y reacciones de hipersensibilidad, que en raras ocasiones pueden ser graves. Los síntomas generales pueden incluir dolor de cabeza, malestar, síncope, sudoración, mareos, sarpullido, urticaria, prurito, disnea, sofocos y cambios en la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

166

ORIGINAL



Sobredosificación

La sobredosis de la droga y/o del láser puede resultar en una no perfusión no selectiva de los vasos normales de la retina con la posibilidad de disminución severa de la visión.

La sobredosis de la droga puede resultar en la prolongación del tiempo durante el cual el paciente permanece fotosensible. En estos casos, el paciente debe prolongar la protección de sus ojos y piel de la luz solar directa o de luces fuertes hogareñas por un período proporcional a la sobredosificación recibida.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a menos de 25°C. Proteger de la luz.

Los viales de Visudyne® pueden ser usados hasta la fecha de vencimiento indicada en el embalaje con "VENC".

Mantener el vial dentro de la caja para preservarlo de la luz.

Utilizar la solución reconstituida dentro de las 4 horas de su preparación, manteniéndola protegida de la luz y a 25°C.

Presentación

Envase conteniendo un frasco ampolla.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: JHP Pharmaceuticals LLC – Michigan, EEUU.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificado Nro. 48.717

NOVARTIS ARGENTINA SA.

Ramallo 1851 -8C1429DUC - Capital Federal- Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

CDS: 23/07/2013

MLA


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

1160



ORIGINAL

INFORMACION PARA EL PACIENTE

**Visudyne®
Verteporfin
Polvo para reconstituir**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar Visudyne
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:
Verteporfin..... 15 mg

Excipientes: Lactosa 690 mg, Dimiristoil-Fosfatidilcolina 71 mg, Fosfatidilglicerol de Huevo 49 mg, Ascorbil-Palmitato 0.15 mg, Hidroxitolueno Butilado 0.015 mg.

En este prospecto

- ¿Qué es Visudyne y para qué se utiliza?
- Antes de aplicar Visudyne
- Forma de utilizar Visudyne
- Posibles efectos adversos.
- Como conservar Visudyne
- Presentaciones

¿Qué es Visudyne® y para qué se usa?

¿Qué es Visudyne®?

Visudyne® es una droga activada por la luz utilizada para el tratamiento de diversas enfermedades oculares. Visudyne® es activado por la luz por el uso de un láser no-térmico (frío) que es una fuente de energía de luz. La dosis de luz de energía activa a la droga en un área específica del ojo, produciendo una reacción que destruye los vasos sanguíneos anormales con fugas que pueden causar ceguera.

MCA


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Gerente Técnico - M.N. 11521
Buenos Aires

ORIGINAL

1 160



¿Para qué se usa Visudyne®?

Visudyne® se utiliza para tratar la forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad (una condición que resulta en pérdida de la visión a causa de daño a la retina) y la neovascularización coroidea (creación de nuevos vasos sanguíneos) secundaria a miopía patológica (una cantidad muy alta de miopía que puede conducir a la pérdida de visión) o histoplasmosis ocular presumible (un síndrome afecta al ojo).

La pérdida de la visión es causada por la neovascularización coroidea que daña la retina (la membrana sensible a la luz que recubre la parte posterior del ojo). Hay dos tipos de neovascularización coroidea: clásico y lo oculto.

¿Cómo funciona Visudyne®?

Visudyne® se administra por goteo en vena (infusión intravenosa) durante 10 minutos, y una luz de láser se dirige entonces a la zona crítica de la parte posterior del ojo. El láser activa a verteporfina, que ha sido tomada por las células de los vasos sanguíneos que crecen rápidamente en esa área. El verteporfina activado destruye los vasos sanguíneos anormales y evita las fugas.

Antes de tomar Visudyne®

Siga las instrucciones de su médico estrictamente. Éstas pueden diferir de la información contenida en este prospecto.

No debería recibir Visudyne®

- Si tiene un cierto desorden de la piel o del sistema nervioso. (llamado porfiria)
- Si es alérgico (hipersensible) a Visudyne® o a alguno de los excipientes de Visudyne®

Si alguno de los puntos aplican a usted, consulte con su médico ya que no debería recibir Visudyne®.

Si piensa que es alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con Visudyne®

- Si usted tiene algún problema o alguno de los síntomas durante el tratamiento tales como dolor de pecho, pérdida súbita del conocimiento, sudoración, mareos, erupciones cutáneas, dificultad para respirar, ruborización, latidos irregulares del corazón, por favor, dígame a su médico o enfermera.
- Si usted tiene problemas hepáticos o el bloqueo de su conducto biliar. Por favor avísele a su médico antes de empezar terapia con Visudyne®.
- Si, durante la infusión, Visudyne® se sale de la vena, y especialmente si el área afectada está expuesta a la luz, esto puede causar dolor, hinchazón, ampollas y un cambio en el color de la piel en el área de la fuga. Si esto sucede, la infusión debe ser detenida y la piel tratada con compresas frías y bien protegida de la luz hasta que el color de la piel vuelva a la normalidad. Puede que tenga que tomar un analgésico
- Usted será sensible a la luz brillante durante 48 horas después de la infusión. Durante ese tiempo, evitar la exposición a la luz directa del sol, las luces brillantes en interiores como en

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

MCA



los salones de bronceado, la iluminación halógena brillante, la iluminación de alta potencia como la usada por los cirujanos o dentistas, o la luz que emiten los dispositivos médicos, tales como oxímetros de pulso (utilizado para medir el oxígeno en la sangre). Si tiene que salir a la calle durante el día en las primeras 48 horas después del tratamiento, usted debe proteger su piel y los ojos con el uso de ropa protectora y gafas de sol oscuras. Los protectores solares no ofrecen protección. Iluminación interior normal es segura.

- No se quede en la oscuridad, porque la exposición a la iluminación interior normal le ayudará a su organismo a eliminar más rápidamente Visudyne®.
- Si tiene problemas en los ojos después del tratamiento, tales como una pérdida de la visión, hable con su médico.

Si alguna de estas situaciones aplica a usted, informe a su médico (antes de recibir Visudyne®, cuando aplique).

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Si está tomando los siguientes medicamentos

- Tetraciclinas, sulfonamidas o polimixina B (utilizado para tratar infecciones bacterianas)
- Fenotiazinas (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos, o náuseas y vómitos),
- Sulfonilureas (utilizadas para tratar la diabetes).
- Medicinas utilizadas para disminuir los azúcares en sangre,
- Diuréticos tiazídicos (usados para reducir la presión arterial alta).
- Bloqueantes de los canales de calcio (utilizado para tratar la presión arterial alta, angina de pecho y ritmos anormales del corazón).
- Griseofulvina (utilizado para tratar la infección por hongos)
- Terapia de radiación.
- Antioxidantes tales como beta-caroteno o fármacos que eliminan los radicales libres (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), formiato, manitol, y alcohol).
- Vasodilatadores (utilizados para dilatar los vasos sanguíneos produciendo relajación del músculo liso).

Esto es importante porque tomando estos medicamentos pueden aumentar su sensibilidad a la luz.

Población geriátrica (de 65 años en adelante)

Visudyne® se puede utilizar en las personas mayores y los adultos más jóvenes con la misma dosis. Niños y adolescentes

No se ha investigado el uso en la población pediátrica. Visudyne® no está indicado en esta población.

MS

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



ORIGINAL

Embarazo y Lactancia

- No hay suficiente experiencia con Visudyne® en mujeres embarazadas. Es importante decirle a su médico si usted está o puede estar embarazada o planea quedar embarazada. Sólo debe ser administrado Visudyne®, si su médico considera que es absolutamente esencial.
- Verteporfin se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Por favor, dígame a su médico si está amamantando. El médico decidirá si se le debe administrar Visudyne®. Se recomienda que, si se le administra Visudyne®, no amamante durante 48 horas después de la administración.

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Su médico discutirá con usted el riesgo potencial del tratamiento con Visudyne® durante el embarazo.

Conducción y uso de máquinas

Después del tratamiento con Visudyne® puede tener algunos problemas de la visión, como visión anormal o disminuida, que pueden ser temporales. Si esto le sucede, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que su visión mejore.

Información acerca de algunos de los componentes de Visudyne®

Visudyne® contiene pequeñas cantidades de hidroxitolueno butilado. Este ingrediente es irritante para los ojos, la piel y las membranas mucosas.

¿Cómo se usa Visudyne®?

Siga las instrucciones de su médico con precaución.

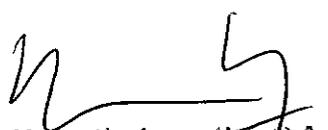
El tratamiento con Visudyne® es un proceso de dos pasos:

En primer lugar a su médico o el farmacéutico prepara la infusión intravenosa de 10 minutos de Visudyne®, en una dosis de 6 mg/m² de superficie corporal, diluido en 30 ml solución para infusión.

Será administrado por su médico o enfermera en una vena usando un sistema de goteo.

El segundo paso es la activación de Visudyne® en el ojo, 15 minutos después del comienzo de la infusión. El médico le colocará un lente de contacto especial en su ojo y tratará su ojo utilizando un láser especial. Se tarda 83 segundos para administrar la dosis de láser para activar

MCA


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL

Visudyne®. Durante este tiempo, usted tendrá que seguir las instrucciones de su médico. Su doctor le dirá cuanto Visudyne® deberá infundirse.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede optar por una dosis más alta o más baja. Si es necesario, la terapia con Visudyne® puede repetirse cada 3 meses, hasta 4 veces al año.

¿Por cuanto tiempo debe ser aplicado el tratamiento con Visudyne®?

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe ser tratado con Visudyne®, hable con su médico o farmacéutico.

Si usted recibe más Visudyne® del que debería

La sobredosis de Visudyne® puede prolongar el tiempo durante el cual usted es sensible a la luz.

En tal caso, usted debe prolongar la protección de la piel y los ojos de la luz solar directa o artificial intensa, durante un período proporcional a la sobredosificación. Su médico le aconsejará.

La sobredosis de Visudyne® y la luz en el ojo tratado pueden resultar en disminución severa de la visión.

Su doctor le dirá cuanto Visudyne® deberá infundirse.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede optar por una dosis más alta o más baja. Si es necesario, la terapia con Visudyne® puede repetirse cada 3 meses, hasta 4 veces al año.

¿Por cuanto tiempo debe ser aplicado el tratamiento con Visudyne®?

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe ser tratado con Visudyne®, hable con su médico o farmacéutico.

Si usted recibe más Visudyne® del que debería

La sobredosis de Visudyne® puede prolongar el tiempo durante el cual usted es sensible a la luz. En tal caso, usted debe prolongar la protección de la piel y los ojos de la luz solar directa o artificial intensa, durante un período proporcional a la sobredosificación. Su médico le aconsejará.

La sobredosis de Visudyne® y la luz en el ojo tratado pueden resultar en disminución severa de la visión.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Visudyne® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

MCA

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL

1 160



Algunos efectos adversos podrían ser serios o puede indicar una condición seria

- Desórdenes oculares incluyendo manchas, sensación de luz intermitente, pérdida de la visión.
- Ceguera temporal, visión borrosa, especialmente cuando el inicio es repentino, severo y se limita a un ojo.,
- Sangrado en el ojo con la apariencia de una telaraña en la visión.
- Reacciones alérgicas graves (incluyendo erupción, picazón, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareos).
- Sangrado en el lugar de inyección, fugas de la medicina del vaso sanguíneo en el sitio de la inyección, a los tejidos circundantes causando dolor y la hinchazón.
- Desmayo.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, dígame a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Si usted experimenta cualquiera de estos efectos adversos, consulte a su médico tan pronto como sea posible:

- Reacción de la piel incluyendo enrojecimiento, ampollas, decoloración, inflamación o hinchazón en el sitio de la inyección
- Hinchazón o retención de líquido en una parte especializada del ojo como la retina y la mácula
- Deterioro de la visión (visión borrosa, difusa, nebulosa o destellos de luz).
- Vision disminuída.
- Nauseas.
- Debilidad.
- Fiebre.
- Quemaduras de sol.
- Sensibilidad de la piel disminuída.
- Aumento de la sensibilidad en la piel al sol.
- Presión arterial alta.

Dolor (de espalda y en el pecho en el momento de la recepción de Visudyne®, que puede irradiarse a otras áreas, incluyendo pero no limitado a la pelvis, cintura escapular o caja torácica).

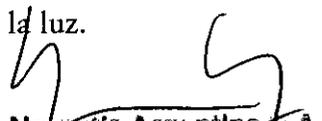
Si nota otros efectos adversos no mencionados en este prospecto, dígame a su médico o farmacéutico.

Precauciones para la conservación

Estabilidad

Conservar a menos de 25°C. Proteger de la luz.

MCA


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtziun
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

1160

ORIGINAL



Los viales de Visudyne® pueden ser usados hasta la fecha de vencimiento indicada en el embalaje con "VENC".

Mantener el vial dentro de la caja para preservarlo de la luz.

Utilizar la solución reconstituida dentro de las 4 horas de su preparación, manteniéndola protegida de la luz y a 25°C.

Presentación

Envase conteniendo un frasco ampolla.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: JHP Pharmaceuticals LLC – Michigan, EEUU.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificado Nro. 48.717

NOVARTIS ARGENTINA SA.

Ramallo 1851 -8C1429DUC - Capital Federal- Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico

BPL: 23/07/2013

MA


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzi
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apedorado

ORIGINAL 1 160



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

VISUDYNE®

VERTEPORFIN

Polvo para reconstituir

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Fórmula

Cada frasco ampolla contiene:

Verteporfin..... 15 mg.

Excipientes: Lactosa 690 mg, Dimiristoil-Fosfatidilcolina 71 mg, Fosfatidilglicerol de Huevo 49 mg, Ascorbil-Palmitato 0.15 mg, Hidroxitolueno Butilado 0.015 mg.

Posología

Según prescripción médica.

Conservar a menos de 25°C. Proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 48.717

Contenido

Envase conteniendo un frasco ampolla.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: JHP Pharmaceuticals LLC – Michigan, EEUU.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

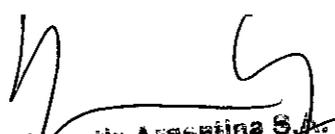
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

9 mes


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado