CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS
Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Visudyne® (Verteporfina)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	15 mg
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	NOVARTIS PHARMA AG, Berna, Suiza.
Fabricante, país:	1-NIPPON FINE CHEMICAL CO. LTD. (NFC), Hyogo, Japon. (Producto intermedio) 2- JHP PHARMACEUTICALS LCC, Michigan, Estados Unidos de América. (Formulación y acondicionador primario) 3- DELPHARM HUNNINGUE SAS, Huninge, Francia. (Acondicionador secundario)
Número de Registro Sanitario:	M-09-153-S01
Fecha de Inscripción:	12 de agosto de 2009
Composición:	
Cada vial contiene:	
Verteporfina	15,0 mg
Lactosa monohidratada	690,00 mg
Dimiristoil-fosfatidilcolina Fosfatidil glicerol de huevo Ascorbil-palmitato	
Plazo de validez:	48 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 ºC. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas.

Visudyne está indicado para el tratamiento de pacientes con neovascularización coroidea (NVC) subfoveal que es:

Predominantemente clásica y secundaria a degeneración macular asociada a la edad

Oculta y secundaria a degeneración macular asociada a la edad

Secundaria a miopía patológica o a una presunta histoplasmosis ocular.

Contraindicaciones

Visudyne está contraindicado en pacientes con:

Porfiria

Hipersensibilidad conocida a la verteporfina o a cualquiera de los excipientes de Visudyne

Precauciones

Fotosensibilidad después del tratamiento

Los pacientes que reciban Visudyne serán fotosensibles durante las 48 horas posteriores a la infusión. En ese periodo deberán protegerse la piel, los ojos u otros órganos de la luz solar directa o las luces de interior intensas, como las de los centros de bronceado, las lámparas halógenas fuertes o la iluminación de alta potencia de los quirófanos o los consultorios odontológicos. Evitarán, asimismo, la exposición prolongada a la luz emitida por ciertos dispositivos médicos, como los pulsioxímetros, durante las 48 horas posteriores a la administración de Visudyne. Si es necesaria una intervención quirúrgica de urgencia en las 48 horas posteriores al tratamiento, deberá protegerse de la luz intensa la mayor proporción posible de tejidos internos.

Los pacientes que deban salir a la luz del día en las 48 horas posteriores al tratamiento habrán de protegerse la piel con prendas de protección y los ojos con gafas oscuras. Los filtros solares contra la radiación UV no protegen eficazmente frente a las reacciones de fotosensibilidad.

La luz ambiental de interior es inocua. Los pacientes no deben permanecer en la oscuridad y se les debe animar a exponer la piel a dicha luz ambiental, porque ello les ayudará a eliminar más rápidamente el medicamento a través de la piel por un mecanismo denominado fotodecoloración (*photobleaching*).

Uso en pacientes con disfunción hepática

Debe sopesarse con prudencia el tratamiento con Visudyne en caso de obstrucción biliar o disfunción hepática moderada o severa, ya que no se tiene experiencia en este tipo de pacientes.

Descenso de la agudeza visual

En los pacientes que experimenten una pérdida de visión considerable (equivalente a cuatro líneas o más) en la semana posterior al tratamiento, este no debe repetirse, al menos hasta que recuperen por completo la agudeza visual previa al tratamiento y el médico haya sopesado detenidamente los posibles beneficios y los riesgos de repetirlo.

Extravasación

La extravasación de Visudyne puede causar dolor intenso, inflamación, hinchazón, aparición de ampollas o cambios de color en la zona de inyección, sobre todo si esta se expone a la luz. Puede ser necesario administrar analgésicos para aliviar el dolor. También se ha notificado la aparición de necrosis (cutánea) localizada en la zona de inyección tras la extravasación.

Para evitar la extravasación deben adoptarse las precauciones siguientes, si bien no es una relación exhaustiva: antes de empezar a administrar la infusión de Visudyne se colocará una vía de infusión i.v. por goteo que deberá vigilarse; se utilizará para ello la vena de mayor calibre del brazo, a ser posible de la flexura del codo, y se evitarán las pequeñas venas del dorso de la mano. Si Visudyne se extravasa, debe detenerse la infusión de inmediato. La zona de la extravasación ha de mantenerse totalmente protegida de la luz directa hasta que la hinchazón y el cambio de color hayan desaparecido, para evitar que se produzca una quemadura local que podría ser severa, y se aplicarán compresas frías sobre la zona de inyección.

Supervisión médica durante la infusión

Se han descrito dolor torácico, reacciones vasovagales y reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión de Visudyne. Tanto las reacciones vasovagales como las de hipersensibilidad se asocian a síntomas generales como síncope, sudoración, mareo, erupción, disnea, rubefacción y alteraciones de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. En raras ocasiones, estas reacciones pueden ser severas, y podrían acompañarse de convulsiones. Durante la infusión de Visudyne, los pacientes deben estar bajo vigilancia médica.

Se han observado casos de reacciones anafilácticas en pacientes que recibían Visudyne. Si se produce una reacción anafiláctica o cualquier otro tipo de reacción alérgica durante o tras la infusión de Visudyne, se debe interrumpir inmediatamente la administración del fármaco e iniciar el tratamiento adecuado.

Uso en pacientes anestesiados

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Visudyne en pacientes anestesiados.

En cerdos sedados o anestesiados, una dosis de Visudyne más de diez veces superior a la dosis recomendada en los pacientes y administrada en forma de inyección intravenosa rápida (bolo) tuvo severas repercusiones hemodinámicas, incluida la muerte, probablemente por activación del complemento. La administración de difenhidramina antes de la infusión de Visudyne redujo estos efectos, lo que apunta a un posible papel de la histamina en el proceso. Los efectos no se observaron en cerdos conscientes no sedados, ni en otras especies, incluido el hombre. En sangre humana *in vitro*, concentraciones plasmáticas de verteporfina más de cinco veces superiores a la máxima prevista en los pacientes tratados causaron una débil activación del complemento. No se han notificado casos de activación del complemento de trascendencia clínica en los ensayos clínicos, pero no puede descartarse el riesgo de reacciones anafilácticas por activación del complemento.

Tratamiento del segundo ojo

En los ensayos controlados solo se trató un ojo en cada paciente. Sin embargo, si se considera necesario tratar el segundo ojo, se le debe aplicar luz inmediatamente después de aplicarla en el primer ojo, y cuidando de que no hayan transcurrido más de 20 minutos desde el comienzo de la infusión.

Uso de láseres incompatibles

El uso de láseres incompatibles que no generan luz de las características necesarias para la fotoactivación de Visudyne podría dar lugar a tratamientos incompletos debido a una fotoactivación parcial del medicamento, a tratamientos excesivos por una sobreactivación de este o a lesiones de los tejidos normales circundantes.

Conducción y uso de máquinas

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

No procede.

Efectos indeseables.

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 (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), infrecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥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	Infrecuente
Hemorragia retiniana	Infrecuente
Hemorragia en el vítreo	Infrecuente
Alteración visual[1]	Frecuente
Agudeza visual disminuida[2]	Frecuente
Defecto del campo visual[3]	Frecuente
Edema retiniano	Infrecuente
Isquemia retiniana (vasos retinianos o coroideos no perfundidos)	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Dolor torácico[#]	Frecuente
Astenia	Frecuente
Edema de la zona de inyección	Frecuente
Inflamación de la zona de inyección	Frecuente
Extravasación en la zona de inyección	Frecuente

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido	Categoría de frecuencia (CIOMS III)
Dolor en la zona de inyección[4]	Frecuente
Pirexia	Infrecuente
Hemorragia en la zona de inyección	Infrecuente
Cambio de color en el lugar de inyección	Infrecuente
Hipersensibilidad en la zona de inyección	Infrecuente
Malestar general[5#]	Rara
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad[5#]	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Dolor de espalda[4]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Síncope[5#]	Frecuente
Cefalea[5#]	Frecuente
Mareo[5#]	Frecuente
Hipoestesia	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea[5#]	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Reacción de fotosensibilidad [6]	Frecuente
Erupción[5#]	Infrecuente
Urticaria[5#]	Infrecuente
Prurito[5#]	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Infrecuente

[1] Visión anormal, como visión borrosa, nublada o velada o destellos de luz.

[2] En el 2,1% de los pacientes tratados con verteporfina de los estudios clínicos oculares de fase III comparativos con placebo, y en menos del 1% de los pacientes de los estudios clínicos no comparativos, se registró una pronunciada disminución de la agudeza visual –de cuatro líneas o más– en los 7 días posteriores al tratamiento. El evento se registró principalmente en pacientes con lesiones de NVC de tipo exclusivamente oculto secundaria a DMAE. En algunos pacientes se observó una recuperación parcial de la visión.

[3] Defecto del campo visual, como halos grises u oscuros, escotomas y manchas negras.

[4] Dolor de espalda y dolor torácico relacionados con la infusión, con posible irradiación a otras zonas, como la pelvis, la cintura escapular o la parrilla costal, entre otras. El dolor de espalda padecido durante la infusión en el grupo de Visudyne no se asociaba a ningún indicio de hemólisis o de reacción alérgica y generalmente remitía antes del final de la infusión.

[5] Se han descrito reacciones vasovagales (presíncope) y reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión de Visudyne. Los síntomas generales pueden consistir en: cefalea, malestar general, síncope, sudoración, mareo, erupción, urticaria, prurito, disnea,

rubefacción y alteraciones de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca. En raras ocasiones, estas reacciones pueden ser severas, y podrían acompañarse de convulsiones.

[6] Las reacciones de fotosensibilidad (registradas en el 2,2% de los pacientes y en <1% de los tratamientos con Visudyne) se manifestaron en forma de quemadura solar tras la exposición a la luz solar, por lo general en las 24 horas posteriores a la infusión de Visudyne. Tales reacciones deben evitarse mediante el cumplimiento de las instrucciones de protección contra la fotosensibilidad que figuran en el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

[#] La categoría de frecuencia asignada a las reacciones adversas notificadas espontáneamente se basa en el análisis de los datos combinados de ensayos clínicos comparativos con placebo llevados a cabo en pacientes con degeneración macular asociada a la edad o con miopía patológica.

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

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido
Trastornos oculares
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina
Edema macular
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Vesículas en la zona de inyección
Necrosis en la zona de inyección
Trastornos del sistema inmunitario
Reacción anafiláctica
Exploraciones complementarias
Frecuencia cardiaca irregular
Trastornos del sistema nervioso
Presíncope (reacciones vasovagales)
Trastornos del aparato reproductor y mamarios
Dolor pélvico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Hiperhidrosis
Trastornos vasculares
Fluctuación de la tensión arterial
Rubefacción

Posología y 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):

El tratamiento con Visudyne se desarrolla en dos fases:

La primera fase consiste en una infusión intravenosa de 10 minutos de Visudyne en dosis de 6 mg/m^2 de superficie corporal, diluido en una solución de infusión de 30 ml (véase el apartado INFORMACIÓN FARMACÉUTICA).

La segunda fase consiste en la fotoactivación de Visudyne 15 minutos después del comienzo de la infusión (véase el apartado MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Se debe explorar a los pacientes cada tres meses y repetir el tratamiento si vuelve a observarse fuga de fluoresceína en la NVC. El tratamiento con Visudyne puede administrarse cada tres meses, con un margen de dos semanas arriba o abajo.

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 la verteporfina se excreta fundamentalmente por vía biliar (hepática), puede que la exposición a ella aumente. La exposición a la verteporfina no aumenta significativamente en los pacientes con disfunción hepática leve (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA) 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 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos (de 65 años en adelante)

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

Modo de administración

Este medicamento solo debe administrarse como infusión intravenosa.

Para la fotoactivación se utiliza una luz roja sin efecto térmico (longitud de onda: 689 nm $\pm$ 3 nm) generada por un láser de diodo y aplicada a través de un dispositivo de fibra óptica montado en una lámpara de hendidura y una lente de contacto adecuada. Con la intensidad luminosa recomendada de 600 mW/cm^2, se tarda 83 segundos en aplicar la dosis de luz necesaria de 50 J/cm^2.

El diámetro mayor de la lesión neovascular de la coroides se mide mediante angiografía fluoresceínica y retinografía. Se recomienda utilizar retinógrafos con una magnificación comprendida entre 2,4$\times$ y 2,6$\times$.

El *spot* de tratamiento debe cubrir toda la neovascularización, la sangre y/o la zona de bloqueo de la fluorescencia. Para garantizar el tratamiento de los bordes de lesión poco definidos, debe añadirse un margen adicional de 500 µm en torno a la lesión visible. El borde nasal del *spot* debe distar al menos 200 µm del borde temporal de la papila óptica. En los ensayos clínicos, el tamaño máximo del *spot* utilizado para el primer tratamiento fue de 6600 µm. Para el tratamiento de lesiones mayores que el tamaño máximo del *spot* debe aplicarse la luz sobre la mayor superficie posible de la lesión activa.

Es importante aplicar estas recomendaciones para que el tratamiento tenga un efecto óptimo.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones farmacológicas en seres humanos.

Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta

Otros fármacos fotosensibilizantes

Es posible que el uso concomitante de otros fármacos fotosensibilizantes (como tetraciclinas, sulfamidas, fenotiazinas, sulfonilurea, hipoglucemiantes, diuréticos tiacídicos y griseofulvina) aumente las posibilidades de que se produzcan reacciones de fotosensibilidad.

Fármacos que incrementan la captación de verteporfina 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 verteporfina cuando se coadministran con esta.

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 formiato, el manitol o el etanol) pueden neutralizar (*quench*) las especies reactivas del oxígeno generadas por la verteporfina, lo que determinaría una menor actividad de esta.

Fármacos que antagonizan la oclusión vascular

Dado que la oclusión vascular es el principal mecanismo de acción de la verteporfina, 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 la verteporfina.

Uso en Embarazo y lactancia.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No hay recomendaciones especiales.

Embarazo

La experiencia con Visudyne en mujeres embarazadas es insuficiente. La verteporfina ha demostrado tener efectos teratógenos en una especie (rata) al administrar dosis tóxicas para la madre (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para los seres humanos.

Visudyne solo debe utilizarse en mujeres embarazadas si el beneficio para la madre es superior al riesgo para el feto.

Lactancia

Se han detectado verteporfina y su metabolito diácido en la leche materna humana. Tras la administración de una infusión de 6 mg/m^2 a una sola persona, 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 que 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.

Fecundidad

No se dispone de información sobre los efectos de la verteporfina sobre la fecundidad humana. En ratas, no se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado.

Sobredosis

Una sobredosis de medicamento, de luz o de ambos en el ojo tratado puede ocasionar una falta de perfusión no selectiva de vasos retinianos normales, con la posibilidad de una importante pérdida de visión.

Una sobredosis del medicamento puede prolongar el tiempo durante el cual el paciente es fotosensible. En estos casos es preciso proteger la piel y los ojos de la luz solar directa o la iluminación interior intensa durante un periodo más prolongado, proporcional a la sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas

ATC: L01XD02 Sensibilizadores usados en terapia fotodinámica y radiación

La verteporfina, derivado monoácido de la benzoporfirina (BPD-MA), consiste en una mezcla 1:1 de dos isómeros posicionales de igual actividad farmacológica, BPD-MA_C y BPD-MA_D. Se utiliza como fármaco fotoactivado (fotosensibilizador). Se ha constatado que los isómeros posicionales tienen propiedades fotodinámicas similares.

La verteporfina solo da lugar a agentes citotóxicos cuando es fotoactivada en presencia de oxígeno. La energía absorbida por la porfirina es transferida al oxígeno y se genera oxígeno singlete muy reactivo y de corta vida. El oxígeno singlete daña las estructuras biológicas situadas dentro de su distancia de difusión, lo que causa oclusión vascular local, lesiones de las células y, en determinadas condiciones, la muerte de estas.

La selectividad de la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina se funda, además de en la exposición a luz localizada, en la rápida captación y retención selectiva del medicamento por parte de las células que se multiplican rápidamente, como las del endotelio de los neovasos coroideos.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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

Distribución

En la población de referencia, la $C_{máx}$ después de una infusión de 10 minutos de 6 y de 12 mg/m^2 de superficie corporal estaba en torno a 1,5 y 3,5 µg/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/m^2. Para cada dosis de Visudyne estudiada, la variación interindividual de las concentraciones plasmáticas inmediatamente después de terminada la infusión ($C_{máx}$) y en el momento de aplicar la luz era, como máximo, del doble.

En el plasma humano, el 90% de la verteporfina se une a fracciones de lipoproteínas plasmáticas, y aproximadamente el 6% se une a la albúmina.

Metabolismo

El grupo éster de la verteporfina es hidrolizado por esterasas plasmáticas y hepáticas, lo que conduce a la formación del derivado diácido de la benzoporfirina (BPD-DA). El BPD-DA es también un fotosensibilizador, pero su exposición sistémica es baja (5-10% de la exposición de la verteporfina, lo que indica que el fármaco se elimina en su mayor parte inalterado). En estudios *in vitro* no se ha observado una participación relevante del metabolismo oxidativo por parte de enzimas del citocromo P450.

Eliminación

Tras la infusión intravenosa se observa una eliminación biexponencial de la verteporfina.

La vida media de eliminación plasmática de la verteporfina está comprendida entre 5 y 6 horas (valores medios). En el ser humano, la excreción urinaria de la verteporfina y el BPD-DA, considerados conjuntamente, es inferior al 1%, lo que apunta a una excreción biliar.

Proporcionalidad respecto a la dosis

El grado de exposición y la concentración plasmática máxima son proporcionales a la dosis entre los 6 y los 20 mg/m^2.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (de 65 años en adelante)

La $C_{máx}$ de la verteporfina es algo mayor (un 26% con la dosis propuesta de 6 mg/m^2) en los ancianos que en los 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 llevado a cabo en pacientes con disfunción hepática leve (definida como resultados anómalos en dos pruebas de función hepática en el momento de la inclusión en el estudio), el AUC y la $C_{máx}$ no eran significativamente distintas de las del grupo de control, mientras que la vida media aumentaba en grado significativo, en torno a un 20%.

Disfunción renal

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

Grupos étnicos o razas

Se ha observado que la farmacocinética de la verteporfina es similar en varones sanos japoneses y de raza blanca tras una dosis de 6 mg/m^2 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Degeneración macular asociada a la edad con NVC subfoveal predominantemente clásica

Se ha estudiado Visudyne en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo: BPD OCR 002 A y B (Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad con terapia fotodinámica [TFD] A y B. Participaron en total 609 pacientes, de los que 402 recibieron Visudyne y 207, placebo). El objetivo era demostrar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina para limitar la disminución de agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidea (NVC) subfoveal secundaria a DMAE.

La variable principal de valoración de la eficacia era el porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento, definidos como aquellos que a los 12 meses habían perdido menos de 15 letras (el equivalente a tres líneas) de agudeza visual (medida con los optotipos ETDRS) con respecto a la inicial.

Para el tratamiento se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión siguientes: pacientes mayores de 50 años, presencia de NVC secundaria a DMAE, presencia en la NVC de componentes de lesión clásica (definida como una zona de fluorescencia bien delimitada en la angiografía), NVC subfoveal (que afecta al centro geométrico de la zona avascular foveal), área de NVC clásica + NVC oculta $\geq$ 50% de la superficie total de la lesión, diámetro mayor de la lesión total $\leq$ 9 áreas de disco óptico del Macular Photocoagulation Study (MPS), y una agudeza visual con la mejor corrección comprendida entre 34 y 73 letras (es decir, entre 20/40 y 20/200, aproximadamente) en el ojo tratado. Se admitía la presencia de lesiones de NVC oculta (fluorescencia no bien delimitada en la angiografía). Durante ambos estudios estaba permitido repetir el tratamiento cada tres meses si en las angiografías fluoresceínicas se observaba la reaparición o la persistencia de fugas de fluoresceína.

Los resultados indican que, a los 12 meses, Visudyne era estadísticamente superior al placebo en cuanto a la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento. Se constató una diferencia del 15% entre los grupos de tratamiento (61% en el de Visudyne frente a 46% en el del placebo, p <0,001, análisis en la población por intención de tratar). Esta diferencia del 15% entre los grupos de tratamiento se confirmó a los 24 meses (53% con Visudyne frente a 38% con placebo, p <0,001).

En el subgrupo de pacientes con predominio de lesiones clásicas de NVC (el componente clásico abarcaba el 50% o más de la superficie total de la lesión) (N=242; 159 tratados con Visudyne y 83 con placebo) era más probable que el beneficio terapéutico fuera mayor. Pasados 12 meses, estos pacientes mostraron una diferencia del 28% entre los grupos de tratamiento (67% en el de Visudyne frente a 39% en el de placebo, p <0,001) y el efecto beneficioso se mantenía a los 24 meses (59% frente a 31%, p <0,001). A los 12 meses, solo

el 12% de los pacientes tratados con Visudyne mostraban una pérdida de visión importante (≥ 6 líneas de agudeza visual con respecto a la inicial), frente al 33% de los que habían recibido placebo; a los 24 meses, estas proporciones eran del 15% entre los pacientes tratados con Visudyne y el 36% entre los que recibieron placebo.

En un estudio de extensión no controlado y sin enmascaramiento (extensión del estudio TAP A+B) en el que se siguió a los pacientes desde el 24.º mes en adelante y se los trató con Visudyne cuando lo necesitaron, los datos indicaban que la agudeza visual lograda a los 24 meses puede mantenerse hasta los 60 meses. En este estudio de extensión no se identificaron problemas adicionales relacionados con la seguridad del producto.

En el estudio TAP llevado a cabo en pacientes con todos los tipos de lesiones, el promedio de tratamientos anuales era de 3,5 durante el primer año posterior al diagnóstico y de 2,4 durante el segundo año en la fase aleatorizada y comparativa con placebo; ya en la fase de extensión sin enmascaramiento, era de 1,3 en el tercer año, 0,4 en el cuarto y 0,1 en el quinto.

Degeneración macular asociada a la edad con NVC subfoveal oculta y sin lesiones clásicas

Se llevaron a cabo dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, de 24 meses de duración, llamados estudios BPD OCR 003 AMD (La verteporfina en la terapia fotodinámica-DMAE [VIP-AMD]) y BPD OCR 013 (Visudyne en la neovascularización coroidea oculta [VIO]), en pacientes con DMAE caracterizada por NVC subfoveal oculta y sin lesiones clásicas.

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 pormenores de los resultados del estudio se resumen a continuación.

En el ensayo BPD OCR 003 AMD se estudió a pacientes que presentaban una NVC subfoveal oculta sin lesiones clásicas y una puntuación de agudeza visual ≥ 50 letras (20/100), o una NVC con lesiones clásicas y una agudeza visual ≥ 70 letras (20/40). Participaron en este estudio 339 pacientes (225 tratados con verteporfina y 114, con placebo). La variable de valoración de la eficacia era la misma que en el ensayo BPD OCR 002 (véase más arriba).

A los 12 meses, aunque los resultados de las variables secundarias de valoración de la eficacia (como las variaciones medias de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste, los resultados angiofluoresceingráficos, la aparición de componentes de lesiones clásicas en pacientes que únicamente tenían NVC oculta) eran favorables a Visudyne en grado estadísticamente significativo, el estudio no mostró ningún resultado estadísticamente significativo respecto a la variable principal de valoración de la eficacia (porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento).

A los 24 meses se observó una diferencia estadísticamente significativa del 12,9% a favor de Visudyne en comparación con el placebo (46,2% frente a 33,3%, p=0,023). Un grupo de pacientes con NVC oculta y sin lesiones clásicas (N=258) mostró una diferencia estadísticamente significativa del 13,7% favorable a Visudyne en comparación con el placebo (45,2% frente a 31,5%, p=0,032).

El análisis exploratorio de subgrupos indicaba que el beneficio terapéutico era mayor entre los pacientes con NVC oculta y sin lesiones clásicas que en la exploración inicial presentaban lesiones pequeñas (<4 áreas de disco óptico del MPS) o una menor agudeza visual (AV <65 letras) (N=187). En ellos, la diferencia en el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento era del 26,2% a favor de Visudyne en comparación con el placebo (51,2% frente a 25% a los 24 meses, 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 entre 73 y 34 letras (20/40-20/200), y los pacientes con lesiones mayores que 4 áreas de disco óptico del MPS debían tener una agudeza visual inicial inferior a 65 letras (<20/50). En total, participaron en el estudio 364 pacientes (244 recibieron verteporfina 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 determinación 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 ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo (BPD OCR 003 PM: La verteporfina en la terapia fotodinámica – Miopía patológica [VIP-PM]) en pacientes con neovascularización coroidea subfoveal secundaria a miopía patológica. Participaron en el estudio 120 pacientes, de los que 81 fueron tratados con Visudyne y 39, con placebo. La pauta posológica y las condiciones para poder recibir un segundo tratamiento eran las mismas que en los estudios llevados a cabo en la DMAE. Se realizaron análisis planificados de la seguridad y la eficacia a los 12 y a los 24 meses, y terminaron cada parte del estudio el 96% y el 95% de los pacientes, respectivamente.

A los 12 meses, la diferencia entre los grupos de tratamiento favorecía estadísticamente a Visudyne. Respecto a la variable principal de valoración de la eficacia (porcentaje de pacientes que perdieron menos de tres líneas de agudeza visual), estos pacientes mostraron una diferencia de aproximadamente un 20% entre los grupos (86% de los que recibieron Visudyne frente al 67% de los que recibieron placebo, *p*=0,011). El porcentaje de pacientes con visión estabilizada, definida como una pérdida de agudeza visual inferior a 1,5 líneas, fue del 72% con Visudyne frente al 44% con placebo, es decir, una diferencia del 28% entre los dos grupos de tratamiento (*p*=0,003). Veintiséis pacientes tratados con Visudyne (32%) y seis pacientes que recibieron placebo (15%) recuperaron más de una línea de agudeza visual.

A los 24 meses, el porcentaje de pacientes que habían perdido menos de tres líneas de agudeza visual era del 79% en el grupo tratado con Visudyne y del 72% en el que recibió placebo, es decir, una diferencia del 7% entre ambos grupos (*p*=0,381). La diferencia entre ambos respecto al porcentaje de pacientes que perdieron menos de 1,5 líneas fue del 16% (64% entre los tratados con Visudyne frente al 49% entre los que recibieron placebo, *p*=0,106). Treinta y dos pacientes tratados con Visudyne (40%) recuperaron más de una línea de agudeza visual, y 10 de ellos recuperaron más de tres líneas. En comparación, cinco pacientes tratados con placebo (13%) recuperaron una línea o más y ninguno recuperó tres líneas o más. En un estudio de extensión no controlado y sin enmascaramiento (extensión del estudio VIP-PM) en el que se siguió a los pacientes desde el 24.º mes en adelante y se los trató con Visudyne cuando lo necesitaron, los datos indicaban que la agudeza visual lograda a los 24 meses puede mantenerse hasta los 60 meses. En este estudio de extensión no se identificaron problemas adicionales relacionados con la seguridad del producto.

En el estudio VIP-PM llevado a cabo en pacientes con miopía patológica, el promedio de tratamientos anuales era de 3,5 durante el primer año posterior al diagnóstico y 1,8 durante el segundo año en la fase aleatorizada y comparativa con placebo; ya en la fase de extensión sin enmascaramiento, era de 0,4 durante el tercer año, 0,2 durante el cuarto y 0,1 durante el quinto.

Presunta histoplasmosis ocular

Se llevó a cabo un ensayo clínico sin enmascaramiento, BPD OCR 004 (Visudyne en la histoplasmosis ocular [VOH]), en pacientes con NVC secundaria a síndrome de histoplasmosis ocular. Recibieron tratamiento con Visudyne 26 pacientes. La pauta posológica y las condiciones para repetir el tratamiento eran las mismas que en los ensayos llevados a cabo en pacientes con DMAE. A los 24 meses del tratamiento con Visudyne, la agudeza visual había mejorado 7 o más letras con respecto a la inicial en el 46% de los pacientes; el 36% habían recuperado 15 o más letras. Estos resultados demuestran que, comparado con la evolución espontánea de la enfermedad, que es hacia la pérdida de visión, el tratamiento con verteporfina mejora esta.

En un estudio de extensión no controlado y sin enmascaramiento (extensión del estudio VOH), en el que se siguió a los pacientes desde el 24.º mes en adelante y se los trató con Visudyne cuando lo necesitaron, los datos indicaban que la agudeza visual lograda a los 24 meses puede mantenerse hasta los 48 meses. En este ensayo de extensión no se identificaron problemas adicionales relacionados con la seguridad del producto.

En el estudio VOH realizado en pacientes con presunta histoplasmosis ocular, el promedio de tratamientos anuales era de 2,9 en el primer año posterior al diagnóstico, 1,2 en el segundo, 0,2 en el tercero y 0,1 en el cuarto.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Reconstituya Visudyne en 7,0 ml de agua para preparaciones inyectables a fin de obtener 7,5 ml de una solución de 2 mg/ml. Una vez reconstituido, Visudyne es una solución opaca de color verde oscuro. Antes de administrar la solución de Visudyne reconstituida se recomienda comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color. Para administrar una dosis de 6 mg/m^2 de superficie corporal (véase el apartado POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN), diluya la cantidad necesaria de solución de Visudyne en una solución de glucosa/dextrosa al 5% para administración parenteral hasta un volumen final de 30 ml. No utilice solución salina (véase el apartado INCOMPATIBILIDADES). Se recomienda colocar un filtro estándar en la vía de infusión; en los ensayos clínicos se emplearon filtros con tamaño de poro no inferior a 1,2 µm.

El vial y todo resto de la solución reconstituida deben eliminarse después de un solo uso.

Si se derrama el material, hay que impedir que se extienda y limpiarlo con un paño húmedo. Se debe evitar el contacto con los ojos o la piel. Se recomienda utilizar guantes de goma y protección ocular. Todos los materiales utilizados deben eliminarse de la forma adecuada.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2018.