

# 維視達<sup>®</sup> 凍晶注射劑 15 毫克

## VISUDYNE<sup>®</sup>

Verteporfin 15 mg/vial

本藥品限由醫師使用

眼部血管疾病製劑，抗新生血管生成製劑。

### 描述與成份

#### 劑型

凍晶製劑供靜脈輸注溶液配製用。

深綠色接近黑色粉末。

#### 主成分

每一小瓶含有 verteporfin 15 毫克。在重組後，1 毫升含有 2 毫克的 verteporfin。

7.5 毫升的重組溶液含有 15 毫克的 verteporfin。

#### 活性結構

Verteporfin

#### 賦形劑

Lactose monohydrate, egg phosphatidylglycerol, dimyristoyl phosphatidylcholine, ascorbyl palmitate, butylated hydroxytoluene.

### 適應症

因年齡相關性黃斑部退化病變引起之主要典型或潛隱性視網膜下中央凹脈絡膜血管新生，病理性近視 (PM) 或疑似眼組織漿菌症引起之視網膜下中央凹脈絡膜血管新生。

### 用法用量

本藥限由醫師使用。

Visudyne<sup>®</sup> 的治療為包括藥物及光照投予的兩階段療程。

第一階段將每平方公尺體表面積 6 毫克的 Visudyne<sup>®</sup> 以 30 毫升稀釋溶液靜脈輸注 10 分鐘 (請見藥物配製)。

第二階段則是在開始靜脈輸注後的第 15 分鐘以二極體雷射所產生的非熱能紅光 (波長 689nm±3 nm) 來激活 Visudyne<sup>®</sup>。光照投予需藉由配備光纖之裂隙燈與適當之接觸鏡來進行。使用建議的 600mW/cm<sup>2</sup> 光照強度照射 83 秒可達到所需 50J/cm<sup>2</sup> 之光照劑量。

脈絡膜血管新生之損害區域的最大直線範圍 (Greatest Linear Dimension, GLD) 係經由螢光血管攝影及眼底攝影所預測出來。我們建議採用倍率範圍為 2.4-2.6X 的眼底照相機。所有的新生血管、血液及/或被阻隔的螢光均應涵蓋於治療範圍內。治療範圍的大小應比可見損害部位兩邊各多 500 微米的寬度，以確保邊界模糊之病灶部位都有涵蓋到。治療範圍邊界必須離視神經盤外緣至少 200 微米以上。臨床試驗中第一次治療範圍的大小最大為 6600 μm。若病灶區域大於儀器所能提供之最大治療範圍，則儘可能將雷射投予於最具活性之病灶區域內。為達到理想的治療效果應遵從以上之治療建議。

醫師應該每三個月評估患者的情形，若發現脈絡膜血管復發滲漏，則應該重覆 Visudyne<sup>®</sup> 的治療。可每三個月±二星期給予 Visudyne 治療。

### 禁忌

- Visudyne 不可使用於患有喀紫質沉着症。
- 對其任一成份過敏者。

### 警語及注意事項

#### 治療後的光敏感反應

接受 Visudyne<sup>®</sup> 治療後的病人在 48 小時內會對光產生敏感性。在此期間，亦應避免將未作保護措施的皮膚、眼睛或其他身體器官，暴露於直接的太陽光或明亮的室內光線下。明亮的室內光線包括可使皮膚曬成褐色的美容燈、光亮鹵素燈或開刀房及牙科診所使用的強光照明設備。在接受 Visudyne 後的 48 小時，應避免長時間暴露於發光醫療器材的光線之下，例如脈搏血氧計 (pulse oximeter)。假使在 Visudyne<sup>®</sup> 治療後的 48 小時內必須進行緊急手術，應儘可能保護愈多的內部組織。如果患者在治療後的 48 小時之內必須外出，應該穿著防止光線照射的衣物及配戴深色的太陽眼鏡，以保護皮膚和眼睛。防紫外線防曬乳液並不能預防光過敏反應。一般的室內光線是安全的。患者不應該待在黑暗處，應該要盡量讓他們的皮膚暴露於室內的溫和光線下，因為這樣可藉由稱為光漂白 (photobleaching) 的過程幫助藥物更快從皮膚排除。

#### 使用於肝功能不全的病患

由於沒有相關的臨床經驗，對患有中度或嚴重肝功能損壞或膽道阻塞的病人應小心。

#### 視力減退

接受 Visudyne<sup>®</sup> 治療一週內，如果患者發生嚴重的視力減退達 4 行或更多時，則不該再度治療，至少必須等到其視力完全恢復至未接受 Visudyne<sup>®</sup> 治療前的程度，或其治療醫師仔細評估此患者使用 Visudyne<sup>®</sup> 利益及危險性之後。

#### 藥物外漏

若發生滲漏，尤其是注射部位暴露於光線下，會造成注射部位的嚴重疼痛、發炎、腫脹、水泡或皮膚變色。可能需用止痛劑消除疼痛。曾有在注射部位外滲後局部皮膚壞死的報告。

為預防滲漏，應於事前測試靜脈輸注管，並於輸注期間隨時監測。建議儘可能注射於最大的臂靜脈，尤以肘前靜脈為佳，手掌背面的小靜脈應避免。若有輸注滲漏情形時，應立即停止輸注。並完全保護該部位避免強光直射直到腫脹及皮膚變色的情形消失，為避免嚴重的局部灼熱感，冷敷注射部位亦可減輕症狀。

#### 輸注期間的醫療監控

曾有報告指出出現與 Visudyne 輸注有關的胸痛、血管迷走神經反應及過敏反應。血管迷走神經反應及過敏反應都會伴隨昏厥、出汗、頭暈、皮疹、呼吸困難、潮紅，以及血壓與心跳速率改變等全身性症狀。罕見情況下反應較為嚴重，並且可能包括痙攣。患者在注射 Visudyne 期間，應有醫療監督。

#### 使用於麻醉病患

目前亦無 verteporfin 使用於麻醉患者的臨床經驗。以大於 10 倍建議劑量的 verteporfin 靜脈注射 (bolus injection) 於鎮靜或被麻醉的豬，會引起嚴重的血液動力學效應，包括死亡，這可能與補體活化有關；這些反應可因事先給予抗組織胺而減輕或消除。然而這些反應並未發生於仍有意識而未經鎮靜的豬或其他動物，包括人身上。在體外試驗中，大約 5 倍於預期的血漿濃度的 Visudyne<sup>®</sup> 會造成人類血液中較低的補體活化程度。雖然臨床試驗中並沒有補體活化的臨床相關報告，但補體活化可能造成過敏反應的危險性仍不能被排除。

#### 第二眼之治療

對照試驗只能為每位患者做單眼治療。不過，如果有必要做第二隻眼睛的治療，需在第一隻眼睛照光後立即進行，而且要在注射後 20 分鐘內完成。

#### 使用不相容之雷射

使用不相容的雷射，不能提供 Visudyne 光活化所要的光線特性，反而會因為 Visudyne 部分光活化，造成不完整的治療，或是因 Visudyne 過度活化而造成過度治療，或是傷害到周圍的正常組織。

### 駕車及操作機器的影響

接受過 Visudyne<sup>®</sup> 治療後，病人可能會產生短暫的視覺障礙，例如不正常的視力、視力減退或視野缺失，這些都有可能影響到病患駕車及操作機器的能力。產生以上症狀的病患，只要症狀尚未消失，均不宜駕車或操作機器。

### 藥物不良反應

臨床試驗中所出現的藥物不良反應依照國際醫學用語詞典 (MedDRA) 器官系統分類列出 (表 1)。各器官系統分類中的藥物不良反應根據發生率由最高排至最低。各發生率類別中的藥物不良反應依嚴重程度由最高排至最低。此外，也根據下列方式區分每項藥物不良反應所屬之發生頻率類別 (國際醫學組織理事會指引第 III 版 [CIOMS III])：極常見 (≥ 1/10)；常見 (≥ 1/100 至 < 1/10)；不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)；罕見 (≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)；極罕見 (< 1/10,000)。

**表 1 臨床試驗中發生的藥物不良反應**

器官系統分類 / 常用術語 (SOC/PT)	頻率類別 (CIOMS III)
<b>眼睛異常</b>	
視網膜剝離	不常見
視網膜出血	不常見
玻璃體出血	不常見
視覺障礙 <sup>1</sup>	常見
視力敏銳度減退 <sup>2</sup>	常見
視野缺陷 <sup>3</sup>	常見
視網膜水腫 <sup>4</sup>	不常見
視網膜缺血 (視網膜，或脈絡膜血管非灌注區) <sup>4</sup>	罕見
<b>腸胃道異常</b>	
噁心	常見
<b>全身性異常和注射部位症狀</b>	
胸痛 <sup>4</sup>	常見
無力	常見
注射部位水腫	常見
注射部位發炎	常見
藥物外漏	常見
注射部位疼痛 <sup>4</sup>	常見
發熱	不常見
注射部位出血	不常見
注射部位顏色異常	不常見
注射部位過敏	不常見
身體不適 <sup>5</sup>	罕見
<b>免疫系統異常</b>	
過敏反應 <sup>5</sup>	常見
疼痛	不常見
<b>傷害、中毒和醫療處理併發症</b>	
與注射相關的背痛 <sup>4</sup>	常見
<b>神經系統異常</b>	
昏厥 <sup>5</sup>	常見
頭痛 <sup>5</sup>	常見
頭暈 <sup>5</sup>	常見
感覺過度	不常見
<b>呼吸道、胸部和縱膈異常</b>	
呼吸困難 <sup>5</sup>	常見
<b>皮膚和皮下組織異常</b>	
光敏感反應 <sup>6</sup>	常見
皮疹 <sup>5</sup>	不常見
蕁麻疹 <sup>5</sup>	不常見
瘙癢 <sup>5</sup>	不常見
<b>血管異常</b>	
高血壓	不常見
<b>代謝和營養異常</b>	
高膽固醇血症	常見

<sup>1</sup>視力異常例如視力模糊、朦朧、模糊的遠景，或光線閃爍感

<sup>2</sup>在一個安慰劑對照的第 3 期臨床試驗中，經 verteporfin 治療後的 7 天內，有 2.1% 的患者通報嚴重視力減退、相當於 4 行或以上，在非對照的臨床研究中，少於 1% 的患者通報有前述不良事件。不良事件主要發生在只有潛隱性病變患者 (4.9%) 或 minimally classic CNV 病變的 AMD 患者。有觀察到部分病人的視力恢復。

<sup>3</sup>視野缺陷的現象為灰色或暗暈、盲點和黑點等。

<sup>4</sup>發生與注射相關的背痛和胸痛，其中可能會擴大到其他部位，包括但不限於骨盆、肩部或肋骨。在 Visudyne 組中，施打期間的腰痛與溶血或過敏反應無關，通常在施打結束後症狀會解除。

<sup>5</sup>曾有報告指出出現與 Visudyne 輸注有關的血管迷走神經反應 (昏厥前期症狀) 和過敏反應。一般症狀包括頭痛、身體不適、昏厥、出汗、頭暈、皮疹、蕁麻疹、瘙癢、呼吸困難、潮紅和血壓或心跳速率改變。罕見情況下，反應較為嚴重，並且可能包括痙攣。

<sup>6</sup>光過敏反應 (在 2.2% 的病人和 < 1% 的 Visudyne 療程中)，通常在施打 Visudyne 後的 24 小時之內，暴露在陽光下，有曬傷的現象。應遵守警告和注意事項章節中有關光敏感保護的指示，以避免產生這種反應。

<sup>7</sup>自發性通報藥物不良反應 (ADR) 的頻率分類，是依據研究年齡相關性黃斑部退化及病理性近視的安慰劑對照臨床試驗區總分析資料。

以下為 Visudyne 維視達凍晶注射劑上市後所發生的藥物不良反應 (表 2)。由於主動通報這些反應的族群並無特定規模，無法可靠估計發生頻率，因而歸類成「未知」。

**表 2 自發性通報的藥物不良反應**

器官系統分類 / 常用術語 (SOC/PT)
<b>眼睛異常</b>
視網膜色素上皮層破裂
黃斑部水腫
<b>全身性異常和注射部位症狀</b>
注射部位囊泡
注射部位壞死
<b>神經系統異常</b>
昏厥前期症狀 (血管迷走神經反應)
<b>生殖系統和乳房異常</b>
<b>皮膚和皮下組織異常</b>
多汗症
<b>血管異常</b>
血壓起伏不定
潮紅

### 藥物交互作用

Visudyne<sup>®</sup> 於人體的藥物相互作用之研究尚未進行過。

#### 應列入考量的預期交互作用

##### 其他光敏感藥物

同時併用引起光過敏反應的藥品 (例如四環黴素、sulfonamides、phenothiazines、sulfonyleurea 降血糖製劑、thiazide 類利尿劑及 griseofulvin)，均可能增加皮膚光過敏性的反應。

##### 增加血管內皮層 verteporfin 吸收量之藥物

已知諸如鈣離子通道阻斷劑與多黏菌素 B 等製劑，以及放射性治療等，均會改變血管內皮，併用時可能增加組織對 verteporfin 的吸收量。

##### 自由基清除劑

雖然尚無臨床證據，但抗氧化劑 (例如：β 胡蘿蔔素) 或能清除自由基之藥物 (例如：二甲基亞 (DMSO)、甲酸鹽、甘露醇



或酒精等），均可能會減少 verteporfin 所產生之活性氧自由基族群，造成 verteporfin 活性下降。

## 血栓拮抗藥物

由於 verteporfin 的主要作用為形成血栓，理論上來說，血管擴張劑及排除血塊與減少血小板凝集之藥物等（例如：血栓素A2 抑制劑），均可拮抗 verteporfin 之作用。

## 有生育能力的女性、懷孕、授乳和生殖能力

### 有生育能力的女性

無特殊建議。

### 懷孕

無足夠懷孕婦女使用 Visudyne 的經驗。在會造成母體毒性的劑量下，使用 Verteporfin 已知會造成一種生物（大鼠）的致畸作用（參考臨床前安全性數據）。Visudyne 對於人體的可能危險性仍未知。只有在衡量懷孕婦女接受 Visudyne® 治療之利益大於對胎兒的危險時，才可考慮。

### 授乳

在人類乳中可發現 verteporfin 及其二元酸代謝物。在單一個體內注射 6 mg/m<sup>2</sup> 劑量後，verteporfin 在母乳中濃度可達對應血漿濃度的 66%，在 24 小時內會降低至定量限 (2 ng/ml) 以下。二元酸代謝物的最高濃度較低，但可維持至少 48 小時。在用藥後第 2 天，與乳汁一起分泌的二酸代謝物量（即用藥後，第 24 至 48 小時），估計最多 7.5 μg 或約 0.075% 的產婦劑量；之後，每日與乳汁一起分泌的二酸代謝物量，估計每日至少減少 50%。由於 Visudyne 可能使哺乳中的嬰兒產生不良反應，因此應將治療延後或婦女應用藥後中斷母乳餵哺一吸出乳汁並將其丟棄一至 48 小時。延後治療或長期中斷哺乳的決定，應考慮藥物對母親的重要性及中斷母乳餵哺對嬰兒及母親造成的後果。

### 生殖能力

尚無Verteporfin對人體生殖能力影響之資料。研究顯示此藥並不影響雌大鼠之生殖能力(請見「非臨床安全性數據」一節)。

## 劑量過量

如果治療的眼睛接受過多的藥物及／或雷射授予，可能會導致正常的視網膜血管無法灌注，這可能造成嚴重的視力減退。劑量過量亦將延長患者對強光產生光過敏反應的時間。在此情況下，建議患者依照超過的劑量按比例延長保護皮膚和眼睛避免陽光或室內光線照射的時間。

#### 藥效動力學

Verteporfin，亦即 benzoporphyrin derivative aminoacids ring A (BPD-MA)，是由 BPD-MA<sub>c</sub> 及 BPD-MA<sub>b</sub> 兩種同分異構物以 1：1 的比例混合而成。作為光活化藥物（感光劑）。曾有資料顯示異構物具類似之光動力特性。

Verteporfin 只有在有氧的情況下被光活化，才會產生細胞毒性藥物。被紫質吸收的能量轉為氧氣後，會產生一種高度反應、週期短的單氧。單氧會破壞擴散範圍內的生物結構，導致局部血管阻塞、細胞損傷，且在特定情況下還會造成細胞死亡。

除了局部的光暴露之外，選擇使用 verteporfin 之光動力療法 (PDT) 是因可藉由快速增生的細胞（包括脈絡膜血管新生的內皮）快速吸收且選擇性地保留 verteporfin。

#### 藥物動力學

Verteporfin 的兩種異構物在分佈與排除方面展現出相似之藥物動力學特性。因此，依照藥物動力學角度來看，兩種異構物均被視為完整的 verteporfin。

#### 分布

以 6 與 12 毫克 / 平方公尺體表面積的 veteoporfin 靜脈輸注 10 分鐘後，最高血中濃度分別為 1.5 及 3.5 μg/ml。在以 3～14 mg/m<sup>2</sup> 劑量輸注 10 分鐘後，具有約 0.60 L/kg 之穩定狀態分布體積及約 101 ml/h/kg 之清除率。這些數值比起健康年輕白願者較高（高於建議劑量 6mg/m<sup>2</sup> 約 26%），而且可能造成較大的體內暴露量。在靜脈輸注 Visudyne® 後及光照授予後最高血中濃度於個別受試者間，呈現最大 2 倍之差異。在血漿中，90% 的 verteporfin 與脂蛋白結合，約 6% 與白蛋白結合。

#### 代謝

verteporfin 的酯基經由血漿與肝臟酯酶水解後形成 benzoporphyrin derivative diacid (BPD-DA)。BPD-DA 也是一種光致敏物但全身暴露量較低（5 至 10% 的 verteporfin 暴露量說明大部分的藥物是以原型排除）。體外試驗並未顯示本藥的代謝經由 Cytochrome P450 酵素的氧化代謝。

#### 排除

靜脈輸注之後，verteporfin 呈現雙指數排除。血漿排除 verteporfin 的半衰期平均值約 5 到 6 個小時。人類尿液共同排出的 Verteporfin 與 BPD-DA 少於 1%，代表是經由膽汁排除。

#### 劑量線性關係

暴露濃度與最大血漿濃度和 6 到 20 mg/m<sup>2</sup> 劑量成一定比例。

#### 特殊族群

#### 年長者 (65 歲以上)

年長者表現出比健康年輕受試者稍高之 Verteporfin 最高血漿濃度 (C<sub>max</sub>)（給予建議劑量 6 mg/m<sup>2</sup> 時為 26%），因而可能造成較高的藥物暴露量。此與年齡相關之差異在風險 / 利益評估後證明對老年族群病人是有利後，顯得並不重要。

#### 肝功能不全

在輕微肝功能不足（定義為在納入時，具有兩項異常肝功能指數）患者的研究中，曲線下面積 (AUC) 及最大濃度 (C<sub>max</sub>) 與對照組沒有顯著差異。然而，半衰期卻明顯上升約 20%。

#### 腎功能不全

尚無與腎功能不全病患使用 verteporfin 有關的藥物動力學研究資料。Verteporfin 之腎臟排除量及代謝物極少 (< 1% 之 verteporfin 劑量)；因此，腎功能不全病患使用 verteporfin 時，不太可能出現具臨床顯著性之變化。

#### 族群 / 種族

根據研究，在以 6 mg/m<sup>2</sup> 劑量輸注 10 分鐘後，健康白人與日本男性均表現出相似的 verteporfin 藥物動力學概況。

#### 性別之影響

在預定劑量下，藥物動力學參數不會顯著受性別影響。

### 臨床試驗

#### 年齡相關性黃斑部退化病變引起之主要典型視網膜下中央凹脈絡膜血管新生

Visudyne 有兩個隨機分配、安慰劑對照、雙盲 (double-masked) 之多中心試驗 (BPD OCR 002 A 與 B) (以光動力療法 [TAP] A 與 B 治療年齡相關性黃斑部退化病變)。總計 609 位受試者納入這兩項研究 (402 位使用 visudyne，207 位使用安慰劑)。研究目的為證實年在齡相關性黃斑部退化病變 (age-related macular degeneration; AMD) 引發之視網膜下中央凹脈絡膜血管新生 (choroidal neovascularization; CNV) 的受試者上，Verteporfin 抑制視力衰退的長期療效與安全性。

主要療效指標是以 EDTRS 視力檢查表測量於第 12 個月時比基準點所流失的視力少於 15 個字（相當於三行）的患者比率。

下列的納入條件供治療時考量：受試者年齡大於 50 歲、有 AMD 引起的 CNV、具 CNV 典型病灶成分（指血管造影下範圍明顯的螢光區域）、CNV 位在黃斑部中心窩下（包括中心窩中心區的幾何中心）、典型與潛隱性 CNV 區≥總病灶面積的 50%、整個病灶的最大直徑≤9 個黃斑光凝療法研究 (MPS) 盤型面積，與受試者接受治療之眼睛的最佳矯正視力落在 34 及 73 字（約 20/40 及 20/200）。可以有潛隱性 CNV 病灶（血管造影下的螢光範圍不明顯）。在這些試驗期間，如果螢光血管造影顯示復發或持續滲漏時，每 3 個月可以再進行光動力治療。第 12 個月的結果指出，在對治療有反應的受試者比例上，Visudyne 比安慰劑顯著更高。研究顯示，治療組 (Visudyne 治療的患者 61% 比安慰劑治療患者 46%，p<0.001, IIT 分析) 間有 15% 的差異。治療組間 15% 的差異在第 24 個月時證實 (53% Visudyne vs. 38% 安慰劑，p<0.001)。

主要典型 CNV 病灶的患者次族群 (典型部位佔所有病灶之 50% 以上) (N=242；使用 Visudyne 者為 159 人，使用安慰劑者為 83 人)，更有可能出現較大的治療效果。在 12 個月後，這些治療組之間的患者出現 28% 的差異 (Visudyne 的患者佔 67%，安慰劑患者佔 39%，p<0.001)。此結果維持至第 24 個月 (59% vs. 31%，p<0.001)。第 12 個月時，Visudyne® 組發生嚴重視力損失者（比基準點喪失大於或等於 6 行的視力）為 12%，安慰劑組為 33%，而在第 24 個月時，Visudyne® 組為 15%，安慰劑組為 36%。

在無對照、開放性的延長試驗 (TAP A+B 延長試驗)，從第 24 個月之後追蹤並視需求接受 Visudyne 治療的患者，其資料顯示，第 24 個月的視力結果應該可以維持到 60 個月。本延長試驗中沒有發現安全性問題。

TAP 試驗中的所有病灶型態，每年接受治療的平均數為：隨機、安慰劑對照期的受試者在診斷後第一年是 3.5 次、第二年是 2.4 次；開放性的延長試驗的受試者接受治療的平均數在第 3 年是 1.3 次、第 4 年是 0.4 次、第 5 年是 0.1 次。

#### 年齡相關性黃斑部退化病變引起之潛隱性非典型視網膜下中央凹脈絡膜血管新生

2 個隨機、安慰劑對照、雙盲、多中心之 24 個月試驗 BPD OCR 003 AMD (使用 Verteporfin 之光動力療法-年齡相關性黃斑部退化病變 [AMD] [VIP-AMD]) 與 BPD OCR 013 (使用 Visudyne 治療潛隱性脈絡膜血管新生 [VIO])，納入的受試者為 AMD 引起之潛隱性非典型視網膜下中央凹 CNV。

在一項試驗中 (BPD OCR 003 AMD)，於治療 2 年後表現出具統計顯著性之療效；然而，在另一項試驗中 (BPD OCR 013) 未證實同等效益。此病患族群並未表現出一致之 Visudyne 效益。試驗結果的詳細資料總結如下。

BPD OCR 003 AMD 納入包括潛隱性非典型視網膜下中央凹脈絡膜血管新生 (CNV) 之病患，視力值≥ 50 字 (20/100)；或是合典型 CNV、視力值≥ 70 字 (20/40) 的 AMD 患者。本研究納入了 339 位受試者，其中 225 位接受 Verteporfin，114 位接受安慰劑。而本試驗的療效評估參數與 BPD OCR 002 試驗相同。

在第 12 個月，使用 Visudyne 組的次要療效指標（如視力的平均變化及對比鮮明度、血管造影結果、僅有 CNV 潛隱性的患者出現典型病灶）較安慰劑組其統計意義顯著較佳，但研究中的主要療效指標（反應者比例）並沒有任何統計上顯著差異。

在第 24 個月的主要療效評估終點顯示，Visudyne® 組顯著優於對照組達 12.9% (46.2% vs. 33.3%，p=0.023) 且具有統計意義差異。針對一組患有潛隱性非典型損害病患（n=258）所作的評估顯示，Visudyne® 組病患亦顯著優於對照組（31.5%，即 92 人中的 29 人）達 13.7%（45.2% vs. 31.5%，p=0.032）且具有統計意義差異。

以小組作分析的結果指出：Visudyne® 針對損害面積較小（小於 4MPS-DA）或視力較差（視力表測量小於 65 個字）的潛隱性非典型視網膜下中央凹脈絡膜血管新生患者 (n=187) 具有較大的治療效果。對這些病患所作的主要治療效果評估，Visudyne® 組的療效顯著優於對照組達 26.2%（在第 24 個月 51.2% vs. 25%，p<0.001）。

BPD OCR 013 包括潛隱性非典型視網膜下中央凹 CNV、且視力為 73～34 個字母 (20/40～20/200) 之病患，以及病灶 > 4 個 MPS（黃斑光凝研究) 視盤面積、且基準點視力 < 65 個字母 (< 20/50) 的病患。這項試驗共募集了 364 位病患 (244 位使用 verteporfin，120 位使用安慰劑)。BPD OCR 002 與 BPD OCR 003 AMD 的主要療效參數相同（如上），並額外界定第 24 個月的評估指標。另一療效參數的定義為：第 12 及第 24 個月相較於基準點，視力喪失程度少於 30 個字母（相當於 6 行）的病患比例。這項試驗並未在第 12 個月 (15 個字母的有反應者比例為 62.7% 相較於 55.0%，p = 0.158；30 個字母的有反應者比例為 84.0% 相較於 83.3%，p = 0.868) 或第 24 個月 (15 個字母的有反應者比例為 53.3% 相較於 47.5%，p = 0.300；30 個字母的有反應者比例為 77.5% 相較於 75.0%，p = 0.602) 的主要療效參數上顯示出具統計意義之結果。

#### 病理性近視

一項隨機、安慰劑對照組、雙盲、多中心臨床試驗 BPD OCR 003 PM (Verteporfin 在光動力治療病理性近視 [VIP-PM]) 為針對因病理性近視引起的新增脈絡膜新生血管的病人進行的研究。在試驗中共納入有 120 名病人 (81 位為 Visudyne 組，39 位為安慰劑組)。劑量和治療的條件與 AMD 試驗相同。在 12 和 24 個月上，分別有 96% 和 95% 的病人完成每個部分的試驗，並進行了療效和安全性分析。

在第 12 個月，Visudyne 治療組有統計學上的差異。主要療效指標（病人視力喪失低於 3 行的百分比）：這組病人顯示將近 20% 的群體間的差異 (Visudyne 組為 86% 與安慰劑組 67% 相比，p = 0.011)。穩定的視力定義為小於 1.5 行的視力喪失，為 72% (Visudyne 組) 44% (安慰劑組)；顯示治療組之間病人數的百分比差異為 28% (p = 0.003)。26 位 Visudyne 治療組的病人 (32%) 和 6 位安慰劑組的病人 (15%) 增加了超過 1 行的視力。

在第 24 個月，Visudyne 組視力喪失低於 3 行的病人為 79%，安慰劑組的病人為 72%，顯示 7% 的治療組之間病人數的百分比差異 (p=0.381)。視力喪失低於 1.5 行的病人，在 Visudyne 組與安慰劑組的治療組間差異為 16% (Visudyne 組為 64% 與安慰劑組 49 % 相比，p=0.106)。32 位 Visudyne 治療組的病人 (40 %) 增加了超過 1 行的視力，其中 10 位增加超過了 3 行。相較之下，安慰劑組有 5 位病人 (13 %) 改善了超過 1 行的視力，沒有改善超過 3 行視力的病人。追蹤自第 24 個月後接受 Visudyne 治療的病人，以非對照、開放的延伸試驗 (VIP-PM extension) 進行。試驗結果建議第 24 個月的視力結果可能持續長達 60 個月。延伸試驗中沒有建立額外的安全性研究。

在 VIP-PM 試驗中發現病理性近視的隨機安慰劑對照組病人，經診斷後第一年平均每年接受 3.5 次治療，第二年平均接受 1.8 次治療，進入非對照、開放的延伸試驗受試者，在第三年平均接受 0.4 次治療，第四年平均接受 0.2 次治療，和第五年接受 0.1 次治療。

#### 疑似眼組織胞漿菌病

一個開放性試驗 (BPD OCR 004)，以患有眼部組織胞漿菌病，而引起視網膜下中央凹脈絡膜血管新生者為試驗對象。共有 26 位患者於試驗中以 Visudyne® 治療。其用法用量及再治療用法用量與 AMD 試驗相同。在以 Visudyne® 治療後，共 46% 的病人在第 24 個月的追蹤調查結果顯示其視力改善了 7 個以上的字，36% 的病人視力進步 15 個字以上。這些結果顯示，相較於可能造成視力喪失的自然疾病進程，Verteporfin 治療確實能改善視力。

在第 24 個月之視視需要接受非對照、開放性延長研究 (VOH 延長研究) 的 Visudyne 受試者，研究數據顯示，第 24 個月的視力結果應該可以維持到 48 個月。延長研究中沒有發現安全性問題。

在假設眼睛組織胞漿菌病為病因的 VOH 試驗中，每年接受治療的平均數為：診斷後第一年是 2.9 次，第二年是 1.2 次，第 3 年是 0.2 次，第 4 年是 0.1 次。

### 臨床前安全性數據

#### 單一與重覆劑量毒性

Verteporfin 的急性與光相關毒性之特性，來自於 verteporfin 光動力療法 (PDT) 藥理作用所引發之劑量相關局部深層組織損傷。未使用光動力療法之多重劑量 verteporfin 毒性，主要與造血系統所受到的影響有關。這些影響所涉及的範圍與嚴重性在各項試驗均一致，並且和藥物劑量及給藥時間有關。

#### 生殖毒性

於懷孕大鼠身上，靜脈注射劑量 10 mg/kg/day 之 verteporfin (根據雌鼠之曲線下面積 (AUC<sub>0-24</sub>)，約為人體在 6 mg/m<sup>2</sup> 劑量下的 40 倍暴露量) 造成無眼珠 / 小眼球症狀的發生率上升，而 25 mg/kg/day 劑量（根據雌鼠之 AUC<sub>0-24</sub>，約為人體在 6 mg/m<sup>2</sup> 劑量下的 125 倍暴露量）會使波浪狀肋及無眼珠 / 小眼球的發生率增加。給予兔子達 10 mg/kg/day 之劑量（根據體表面積，約為人體在 6 mg/m<sup>2</sup> 劑量下的 20 倍暴露量）時並未發生致畸胎作用。

在最多 10 mg/kg/day (根據雄鼠及雌鼠之 AUC<sub>0-24</sub>，分別約為人體在 6 mg/m<sup>2</sup> 劑量下的 60 倍及 40 倍暴露量) 下進行 verteporfin 靜脈注射後，並未觀察到會對雄鼠和雌鼠的生殖能力造成影響。

#### 致癌性

尚無相關研究進行評估 verteporfin 致癌可能性。

#### 致突變性

在一般基因毒性研究中，不論是否有光，verteporfin 都不具基因毒性。然而，曾有報告指出，光動力療法 (PDT) 類型的治療方式會造成 DNA 損傷，包括 DNA 斷裂、鹼不穩定性位點 (alkali-labile sites)、DNA 降解、及可能造成染色體異常、姊妹染色體交換 (SCE) 及突變的 DNA 蛋白質交連連結。目前尚不清楚 PDT 製劑所造成之 DNA 損傷可能對人體帶來何種風險。

#### 不相容性

Visudyne 會於生理食鹽水中沈澱。不可使用生理食鹽水或其他注射溶液來稀釋，不得將其他藥品與 Visudyne® 混合在輸注溶液中。

#### 貯存

請參見外盒

溶解及稀釋後之架儲期：25℃ 下 4 個小時內使用的化學及物理安定性已經確認。以微生物觀點，本產品應在溶解及稀釋後立即使用。

超過外盒標示之“EXP”日期的 Visudyne 不可使用。

本藥應置於兒童視線未及及無法取得之處。

#### 藥物配製

將 7 毫升的無菌注射用水加入 Visudyne® 的小瓶中，使成濃度為 2 毫克／毫升的 7.5ml 溶液。溶解後之 Visudyne 為不透明暗綠色溶液。建議在使用前以肉眼觀察溶解之 Visudyne 是否含有異物及變色。抽出 6 毫克／平方公尺體表面積所需要的 Visudyne® 劑量（參考用法用量），再以 5％葡萄糖 Dextrose 注射液稀釋或 30 毫升的輸注液。

不得以生理食鹽水稀釋 Visudyne®（參考不相容性）。建議使用臨床試驗使用的含孔徑不小於 1.2 μm 過濾器的輸注管線。

瓶子及任何未使用的溶解溶液在單次使用後應該丟棄

如果發生配製時溢灑溢出的情形，必須使用濕布擦拭治療。應避免眼睛與皮膚的接觸，建議使用橡膠手套及護眼鏡。所有使用過的用具需妥善丟棄。

#### 製造廠：PAR Sterile Products LLC

#### 製造廠址：870 Parkdale Road, 48307 Rochester, Michigan, USA

#### 二級包裝廠：Delpharm Huningue S.A.S

#### 二級包裝廠址：26 rue de la Chapelle, 68330 Huningue, France

#### 國外許可證持有者：Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

#### 藥 商：台灣諾華股份有限公司

#### 地 址：台北市中正區仁愛路二段 99 號 11 樓

IPL：11-Jul-2017/GLC-0887-s

TWI-220817