

10 V o 6 4

維視達[®] 乾粉注射劑 15 公絲

VISUDYNE[®]

Verteporfin 15 mg/vial

成份

每一小瓶含有以下成分：

活性成份：verteporfin 15 毫克

賦型劑：Lactose 690 毫克, dimyristoyl phosphatidylcholine 71 毫克, egg phosphatidylglycerol 49 毫克。

抗氧化劑：ascorbyl palmitate 0.15 毫克（E304）, butylated hydroxytoluene 0.015 毫克（E321）

劑型

VISUDYNE[®] 是一供靜脈輸注溶液配製用的無菌乾粉製劑。

藥理特性

Verteporfin，亦即 benzoporphyrin derivative aminoacids ring A（BPD-MA），是由 BPD-MA_c 及 BPD-MA_d 兩種同分異構物以 1：1 的比例混合而成。

VISUDYNE[®] 療法包括兩階段的療程，亦即授予 verteporfin 輸注液及非熱能紅光。

VISUDYNE[®] 是一個藉由光活化反應而作用的藥品（光活化劑）。藉由光活化劑及光照活化法來治療疾病即稱為光動力療法（Photodynamic Therapy, PDT）。

Verteporfin 在血漿中主要是藉由脂蛋白來輸送。一旦 verteporfin 在氧氣下被光活化後，便會產生高度活動性、作用短的單態氧及具反應性的氧根基。Verteporfin 被光激活後，會導致新血管內皮層的局部損傷，進而造成血管閉合。目前已受損的內皮，會藉由脂肪氧化酶（白三烯素），及環狀氧化酶（eicosanoid, 例如血栓素）的路徑，釋放出促凝血元活化血管的因子，遂引起血小板凝集、纖維蛋白血塊形成及血管收縮的作用。Verteporfin 易於新血管分佈處沉積，包括脈絡膜血管新生的區域；然而，動物試驗証實，verteporfin 也會出現於視網膜上，因此患者在光激活作用後，可能會引起其視網膜的側邊傷害，包括視網膜色素內皮層及視網膜的外核層。藉由螢光血管攝影術，可以確知 VISUDYNE[®] 會使脈絡膜血管新生（Choroidal Neovascularization, CNV）暫時地封閉。

臨床試驗

年齡相關性黃斑部退化病變（Age-Related Macular Degeneration; ARMD）

兩個設計良好的雙盲、含安慰劑對照的隨機分配臨床試驗，以患有因老年性黃斑部退化病變，而引起視網膜下中央凹典型脈絡膜血管新生（CNV）者為試驗對象（BPD OCR 002 A and B）。共有 609 位患者被納入這兩個臨床試驗中（VISUDYNE[®] 組 402 位，安慰劑組 207 位），歷經一年的時間來評估 VISUDYNE[®] 的安全性與治療效果，其中94%的受試者完成了此試驗。於第二年時作第二次分析以建立療效之維持時間，共87%的病人完成了兩年的追蹤試驗。在這些試驗的期間，如果透過螢光血管攝影片，發現患者有復發或螢光持續滲漏時，可准予每隔三個月再治療一次。安慰劑組所給予的靜脈輸注液為 Glucose 5%，接著光照授予則與 VISUDYNE[®] 組一樣。主要的治療效果評估是以 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（相當於三行以下）的患者比率。

試驗一年與兩年後，數據分析的結果就視力評估項目而言，VISUDYNE[®] 組比對照組顯著地理想。

其中對有一小組（N=242；VISUDYNE[®] 組 159 人，安慰劑組 83 人）患有主要典型脈絡膜血管新生者，更能看出治療成效。主要典型脈絡膜血管新生損害的定義為其範圍佔整個損害區域的一半或一半以上。若以主要的治療效果來評估（患者流失視力檢查表三行以下視力的百分比），在第 12 與 24 個月時兩組的效果差異為 28%（第 12 個月時，VISUDYNE[®] 組為 67%，而安慰劑組為 40%；而第 24 個月時，VISUDYNE[®] 組為 59%，而安慰劑組的效果為 31%）。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 34%，而在第 24 個月時，VISUDYNE[®] 組為 15%，安慰劑組為 36%。

另一個雙盲、對照組控制的隨機分配試驗，以患有潛隱性非典型視網膜下中央凹脈絡膜血管新生者或視力評估優於 73 個字（20/40）含典型視網膜下中央凹脈絡膜血管新生病患為試驗對象，執行 24 個月的臨床試驗。共有 339 位患者被納入試驗中（VISUDYNE[®] 組 225 位，安慰劑組 114 位），而本試驗的療效評估參數與 BPD OCR 002 試驗相同。

在第 24 個月的主要療效評估（病人流失視力表三行以下的比率）終點顯示，VISUDYNE[®] 組（46.2%，即 225 人中的 104 人）病患顯著優於對照組（33.3%，即 114 人中的 38 人）達 12.9%（p=0.023）。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（45.2%，即 166 人中的 75 人）病患亦顯著優於對照組（31.5%，即 92 人中的 29 人）達 13.7%（p=0.032）。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具有較高的治療利益。對這些病患所作的主要治療效果評估（在第 24 個月流失視力表三行以下視力的病患比率），VISUDYNE[®] 組（51.2%，即 123 人中的 63 人）的療效顯著優於對照組（25%，即 64 人中的 16 人）達 26.2%（p<0.001）。

其他黃斑部疾病（Other Macular Diseases）

一個設計良好的多中心、雙盲、安慰劑對照的隨機分配試驗（BPD OCR 003 PM），以患有病理性近視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 120 位患者被納入這臨床試驗中（VISUDYNE[®] 組 81 位，安慰劑組 39 位）。其治療劑量與再治療劑量與 AMD 試驗相同。試驗一年評估安全性及療效，共 96% 的病人完成試驗。以視力評估終點的分析結果顯示 VISUDYNE[®] 組比對照組顯著地理想。若以主要的治療效果來評估（患者流失視力三行以下的百分比），兩組的效果差異約為 20%（VISUDYNE[®] 組為 86%，而安慰劑組為 67%，p=0.011）。流失視力表 1.5 行以下視力的病患比率，VISUDYNE[®] 組為 72%，而安慰劑組為 44%。二組間的差異為 28%（p=0.003）。

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。其治療劑量與再治療劑量與 AMD 試驗相同。在以 VISUDYNE[®] 治療後，共 54% 的病人在第 9 個月的追蹤調查結果顯示其視力改善了 7 個以上的字，33% 的病人視力進步 15 個字以上。

藥物動力學

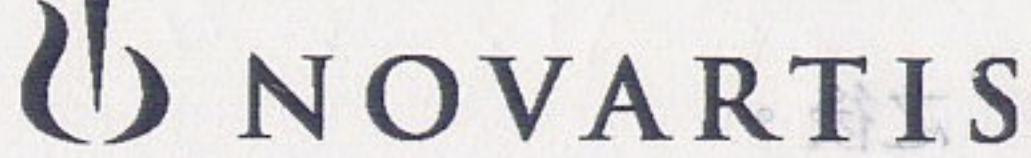
分布：VISUDYNE[®] 呈現一簡單而且可預期的藥品動力學型態。以 6 與 12 毫克 / 平方公尺體表面積的 veterporfin 靜脈輸注 10 分鐘後，最高血中濃度分別為 1.58 及 3.24 μ g/ml。這些數值比起健康年輕自願者的 1.18 μ g/ml 要來的高（高於建議劑量 6mg/m² 約 26%），而且可能造成較大的體內暴露量。此與年齡相關之差異在風險 / 利益評估後證明對老年族群病人是**有利後**，顯得並不重要。在靜脈輸注 VISUDYNE[®] 後及光照授予後的最高血中濃度於個別受試者間，呈現最大 2 倍之差異。VISUDYNE[®] 的最高血中濃度及曲線下面積（AUC）與劑量呈線性相關。其分布體積為 0.6L/kg。血漿排除半衰期平均值大約為 5~6 小時，且兩個光學異構物均相似。

輕度肝功能障礙的病患其半衰期平均值大約為 6.5 小時，而一般正常人的半衰期則接近 4.7 小時。輕度肝功能障礙病患的平均曲線下面積最高為一般正常人的 1.4 倍。此些差異在臨床上是不相關的，故對輕度肝功能損害病患不必調整劑量。

蛋白結合：在全血中，90% 的 verteporfin 與血漿結合，10% 則與血球結合，其中極少部分在細胞膜；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 di-acid (BPD-DA)。BPD-DA 也是一種光致敏物但全身暴露量較低（5-10% 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。

排泄：在大鼠試驗中，約 90% 靜脈輸注的 ¹⁴C- BPD-MA 在 7 天內自糞便中排除，主要是經由膽汁排除。少於 1% 放射物自尿液排除。僅有微量 verteporfin 或 BPD-DA 在尿液中發現亦證實了膽汁的排泄。健康者的總清除率為 105ml/hour/kg，而經由尿液排除的量，如 verteporfin 及 BPD-DA，僅小於 0.01%。



衛署藥輸字第 023479 號

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，或其他黃斑部疾病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[®] 的治療為包括藥物及光照授予的兩階段療程。

第一階段將每平方公尺體表面積 6 毫克的 VISUDYNE[®] 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）來激活 VISUDYNE[®]。光照授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/cm² 光照強度照射 83 秒可達到所需 50J/ cm² 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 6400 μ m。若病灶區域大於儀器所能提供之最大治療範圍，則儘可能將雷射授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[®] 的治療。在臨床試驗中，曾有病人於兩年內接受 9 次治療的經驗。截至目前為止，並無臨床數據支持雙眼同時治療。由於對照試驗中僅針對病人的單眼作治療，因此，並不建議雙眼同時治療。

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。抽出 6 毫克／平方公尺體表面積所需要的 VISUDYNE[®] 劑量，再以 5% 的葡萄糖注射用水稀釋成 30 毫升的輸注液。

不得以生理食鹽水稀釋 VISUDYNE[®]。不可在日光直射後使用。建議使用含孔徑不小於 1.2 μ m 親水性（如 polyethersulfon）過濾器的輸注管線。

如果發生配製時潑灑溢出的情形，必須使用濕布擦拭乾淨。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。

禁忌

VISUDYNE[®] 不可使用於患有吡咯紫質沉着症，或對其任一成份過敏及有嚴重肝臟損害者。

警語

接受 VISUDYNE[®] 治療後的病人在 48 小時內會對光產生敏感性，建議提供他們腕帶，以提醒他們在治療的 48 小時之內避免直接曬太陽。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、光亮的鹵素燈或開刀房及牙科診所使用的強光照明設備。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。一般的室內光線是安全的。防紫外線防曬乳液並不能預防光過敏反應。假使在 VISUDYNE[®] 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。

Verteporfin 是由肝臟代謝並排泄於膽汁中。由於沒有相關的臨床經驗，對患有中度肝功能損壞或膽道阻塞的病人應小心。

接受 VISUDYNE[®] 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[®] 治療前的程度，或其治療醫師仔細評估此患者使用 VISUDYNE[®] 的利益及危險性

