

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Visudyne 15 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 15 mg verteporfin.

1 ml inneholder 2 mg verteporfin etter rekonstituering. 7,5 ml rekonstituert oppløsning inneholder 15 mg verteporfin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Mørkegrønt til svart pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Visudyne er indisert til behandling av

- voksne med eksudativ (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) med hovedsaklig klassisk subfoveal koroidal neovaskularisasjon (CNV) eller
- voksne med subfoveal koroidal neovaskularisasjon sekundært til patologisk myopi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Visudyne bør bare gis av oftalmologer med erfaring i behandling av pasienter med aldersrelatert makuladegenerasjon eller patologisk nærsynthet.

Dosering

Voksne inklusive eldre (≥ 65 år)

Fotodynamisk behandling (PDT) med Visudyne er en to-trinns prosess:

Første trinn inkluderer en 10-minutters intravenøs infusjon av Visudyne i dosering på 6 mg/m² kroppsoverflate oppløst i 30 ml infusjonsvæske. (Se pkt. 6.6).

Andre trinn består av lysaktivering av Visudyne 15 minutter etter start av infusjonen (se «Administrasjonsmåte»).

Pasienter bør vurderes hver tredje måned. I tilfelle det oppstår residiverende koroidal neovaskularisasjonlekkasje (CNV-lekkasje) kan Visudyne-behandling gis inntil 4 ganger per år.

Behandling av det andre øyet med Visudyne

Det foreligger ikke kliniske data som støtter samtidig behandling av begge øynene. Hvis behandling av det andre øyet imidlertid anses nødvendig, bør det andre øyet belyses umiddelbart etter det første øyet, og ikke senere enn 20 minutter etter infusjonsstart.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Behandling med Visudyne må vurderes grundig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon eller galleobstruksjon. Det er ingen tilgjengelige erfaringer med disse pasientene. Ettersom verteporfin hovedsakelig skilles ut med gallen (gjennom leveren), er det mulighet for økt verteporfineksponering. Det er ingen signifikant økning i verteporfineksponeringen hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se «Biotransformasjon» og «Eliminasjon» under pkt. 5.2), og det krever ingen justering av dosen.

Visudyne er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Visudyne er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De farmakologiske egenskapene indikerer imidlertid ikke noe behov for å justere dosen (se «Biotransformasjon» og «Eliminasjon» under pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Visudyne hos den pediatriske population har ikke blitt fastslått. Visudyne er ikke indisert for barn.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er beregnet kun for intravenøs infusjon.

For lysaktivering av Visudyne anvendes en diodelaser som genererer ikke-termisk rødt lys (bølgelengde $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$) via en spaltelampe med påmontert fiberoptikk og en egnet kontaktlinse. Ved anbefalt lysintensitet på 600 mW/cm^2 , tar det 83 sekunder å avgi den nødvendige lysdose på 50 J/cm^2 .

Den største lineære dimensjonen av den koroidale neovaskulære lesjonen estimeres ved hjelp av fluorescein-angiografi og fotografering av fundus. Det anbefales å benytte et funduskamera som forstørrer 2,4-2,6 ganger. Alle nydannede blodkar, alt blod og/eller blokkert fluorescens, bør dekkes av laserlyset under behandling. For å sikre behandling av dårlig markerte lesjonskanter bør det beregnes en ytterligere margin på $500 \mu\text{m}$ rundt den synlige lesjonen. Den nasale kanten av laserlyset skal være minst $200 \mu\text{m}$ fra den temporale kanten av den optiske disken. Den maksimale diameter ved første behandling i kliniske studier var $6400 \mu\text{m}$. Ved behandling av lesjoner som er større enn den maksimale diameter på laserlyset, skal man behandle mest mulig av det aktive området av lesjonen.

Det er viktig å følge de ovennevnte anbefalinger for å oppnå optimal behandlingseffekt.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Visudyne er også kontraindisert hos pasienter med porfyri og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se «Nedsatt leverfunksjon» under pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lysfølsomhet og eksponering for lys

Pasienter som mottar Visudyne blir lysfølsomme i 48 timer etter infusjonen. I denne perioden skal pasienten beskytte øyne, hud og andre organer mot direkte sollys, kraftig innendørs belysning som solarium, halogenlys eller operasjonslys brukt av leger og tannleger. Langvarig eksponering for lys fra medisinsk utstyr som pulsoksimetre må også unngås i 48 timer etter en Visudyne-behandling.

Hvis pasienten er nødt til å ferdes utendørs i dagslys i løpet av disse 48 timene, må øyne og hud beskyttes med dekkende klær og mørke solbriller. UV-beskyttende solkrem gir ikke tilstrekkelig beskyttelse mot fotosensitivitetsreaksjoner.

Normal innendørs belysning er trygt. Pasienter skal ikke oppholde seg i mørke, men skal oppfordres til å utsette huden for normalt innendørs lys fordi det vil bidra til å eliminere legemidlet hurtigere gjennom huden ved en prosess som kalles fotobleking.

Bruk hos pasienter med moderat nedsatt lever- eller gallefunksjon

Visudynebehandling av pasienter med moderat nedsatt lever- og gallefunksjon bør overveies nøye siden det ikke finnes noen erfaring med behandling av disse. Ettersom verteporfin hovedsakelig skilles ut med gallen (gjennom leveren), er det mulighet for økt verteporfineksponering.

Risiko for alvorlig synsnedsettelse

Pasienter som opplever alvorlig synsnedsettelse (svarende til 4 linjer eller mer) innen en uke etter behandlingen, bør ikke behandles på nytt, i hvert fall ikke før synet er restituert til samme nivå som før behandlingen ble gitt og den potensielle nytten og risikoen av en påfølgende behandling hos disse pasientene er nøye vurderet av behandlende lege.

Ekstravasasjon av infusjonsoppløsningen

Ekstravasasjon av Visudyne kan forårsake store smerter, betennelsesreaksjon, hevelse, blemmer eller misfarging av injeksjonsstedet, særlig hvis de berørte områdene utsettes for lys. Smertebehandling kan bli påkrevd. Det er også blitt rapportert lokal (hud) nekrose ved injeksjonsstedet etter ekstravasasjon. Skulle ekstravasasjon oppstå må infusjonen stoppes umiddelbart. Beskytt det affekterte området omhyggelig fra skarpt direkte lys inntil hevelsen og misfargingen er forsvunnet, og legg kalde kompresser på injeksjonsstedet. For å unngå ekstravasasjon bør et intravenøst kateter etableres før infusjonen startes og denne bør overvåkes. Benytt det største tilgjengelige blodkaret i armen for infusjon. Unngå de små blodkarene på hånden.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Brystsmerte, vasovagale reaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner relatert til infusjon med Visudyne er blitt rapportert. Begge reaksjonene er assosiert med generelle symptomer, såsom synkope, svetting, svimmelhet, rødhet i huden, pustebesvær, rødming og endringer i blodtrykk og hjerterytme. I sjeldne tilfeller kan disse reaksjonene være alvorlige og potensielt inkludere krampeanfallet. Pasienten bør være under tett medisinsk overvåking mens Visudyne-infusjon pågår.

Anestesi

Det finnes ingen kliniske data om bruk av Visudyne på pasienter under anestesi. Det er observert alvorlige hemodynamiske effekter, inkludert død, hos griser som har fått beroligende midler eller er under anestesi, og som ble behandlet med bolusinjeksjon i en dose som var signifikant høyere enn den som er anbefalt til mennesker. Disse effektene er trolig et resultat av komplementaktivering. Predosering med difenhydramin reduserte disse effektene, noe som antyder at histamin kan spille en rolle i denne prosessen. Denne effekten ble ikke observert hos våkne, ikke-bedøvede griser eller i noen andre arter, inklusive mennesker. Verteporfin i mer enn fem ganger den forventede maksimale plasmakonsentrasjonen hos behandlede pasienter, førte til et lavt nivå av komplementaktivering i menneskeblod *in vitro*. Det ble ikke meldt om noen klinisk relevant komplementaktivering i kliniske studier, men anafylaktiske reaksjoner er rapportert under bivirkningsovervåkingen etter markedsføring. Pasientene bør være under tett medisinsk overvåking under Visudyneinfusjon, og det bør utvises forsiktighet når det overveies behandling med Visudyne under generell anestesi.

Annet

Visudyne inneholder små mengder butylhydroksytoluen (E321), som kan irritere øyne, hud og slimhinner. Derfor må det vaskes grundig av med vann ved direkte kontakt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført på mennesker.

Andre fotosensibiliserende legemidler

Det er mulig at samtidig bruk av andre fotosensibiliserende legemidler (f.eks. tetrasykliner, sulfonamider, fenotiaziner, sulfonylurea, hypoglykemiske legemidler, tiaziddiuretika og griseofulvin) kan forsterke risikoen for fotosensitivitetsreaksjon. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk Visudyne samtidig med andre fotosensibiliserende legemidler (se «Lysfølsomhet og eksponering for lys» under pkt. 4.4).

Legemidler som øker verteporfinopptak i det vaskulære endotelet

Legemidler som kalsiumkanalblokkere, polymyxin B og strålebehandling er kjent for å endre det vaskulære endotelet. Basert på teoretisk data og til tross for mangel på klinisk bevis, kan disse midlene føre til økt verteporfinopptak i vev ved samtidig bruk.

Eliminatorer av frie radikaler

Selv om det ikke finnes kliniske holdepunkter, tyder teoretisk data på at antioksidanter (f.eks. betakaroten) eller legemidler som eliminerer frie radikaler (f.eks. dimetylsulfoksid (DMSO), formiat, mannitol eller alkohol) kan suppressere de aktiverte oksygenartene generert av verteporfin og føre til redusert verteporfinaktivitet.

Legemidler som antagoniserer okklusjon av blodårer

Siden okklusjon av blodårer er hovedmekanismen til verteporfin, finnes det en teoretisk mulighet for at legemidler som vasodilatorer og de som reduserer koagulasjon og blodplateaggregasjon (f.eks. tromboksan A2-hemmere) kan motvirke virkningen av verteporfin.

Øyesykdommer

Vanlige	Alvorlig redusert synsskarphet ² , synsreduksjon som redusert synsskarphet, uskarpt, sløret syn, eller fotopsi, defekter i synsfelt som skotom og grå eller mørke ringer og svarte prikker.
Mindre vanlige	Netthinneløsning, retinal blødning, vitreusblødning, retinal ødem.
Sjeldne	Retinal ischemi (ikke-perfuserte kar i netthinne eller korioidea).
Ikke kjent	Lesjon i retinalt pigmentepitel, makulaødem.

Hjertesykdommer

Ikke kjent	Hjerteinfarkt ³ .
------------	------------------------------

Karsykdommer

Mindre vanlige	Hypertensjon.
----------------	---------------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige	Pustebesvær ¹ .
---------	----------------------------

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige	Kvalme.
---------	---------

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige	Fotosensibilitetsreaksjon ⁴ .
Mindre vanlige	Rødhet i huden, elveblest, kløe ¹ .

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige	Smerte på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, ekstravasasjon på injeksjonsstedet, asteni.
Mindre vanlige	Hypersensitivitet på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, misfarging på injeksjonsstedet, feber, smerte.
Sjeldne	Ubehag ¹ .
Ikke kjent	Vesikler på injeksjonsstedet, nekrose på injeksjonsstedet.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige	Infusjonsrelaterte brystmerter ⁵ , infusjonsrelatert reaksjon hovedsaklig presentert som ryggmerter ^{5, 6} .
---------	--

¹ Det er rapportert vasovagale reaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner relatert til infusjon med Visudyne, som i sjeldne tilfeller kan være alvorlige. Generelle symptomer kan omfatte hodepine, ubehag, synkope, svetting, svimmelhet, rødhet i huden, elveblest, kløe, pustebesvær, rødming og endringer i blodtrykk og hjerterytme. I sjeldne tilfeller kan disse reaksjonene være alvorlige og potensielt inkludere krampeanfallet.

² Alvorlig synsreduksjon, tilsvarende 4 linjer eller mer, innen 7 dager etter behandlingen er rapportert hos 2,1 % av pasientene som ble behandlet med verteporfin i de placebokontrollerte okulære fase III-studiene og hos mindre enn 1 % av pasientene i ukontrollerte kliniske forsøk. Det oppsto hovedsaklig hos pasienter med bare okkulte (4,9 %) eller minimalt klassiske CNV-lesjoner blant pasienter med AMD, og er ikke rapportert fra placebogruppen. Det ble observert en delvis gjenvinning av synet hos noen pasienter.

³ Det er rapportert om tilfeller av hjerteinfarkt, noen ganger innen 48 timer etter infusjon. Dette er sett spesielt hos pasienter som tidligere har hatt kardiovaskulære episoder.

⁴ Det har oppstått fotosensibilitet (hos 2,2 % av pasientene og under <1 % av Visudyne-kurene) i form av solbrenthet etter eksponering for sollys, vanligvis innen 24 timer etter Visudyne-behandling. Slike reaksjoner bør unngås ved å følge instruksjonene om beskyttelse mot fotosensibilitet i pkt. 4.4.

⁵ Infusjonsrelaterte rygg- og brystmerter, som kan stråle ut til andre områder inklusive, men ikke begrenset til, bekken, skuldre eller brystkasse.

⁶ Den høyere insidensen av ryggmerter ved infusjon hos Visudyne-gruppen var ikke forbundet med tegn til hemolyse eller allergisk reaksjon og forsvant som regel ved avsluttet infusjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

En overdose av legemidlet og/eller lys i det behandlede øye, kan muligens resultere i ikke-selektiv manglende perfusjon av normale retinale blodkar med mulighet for alvorlig synsnedsettelse.

Overdosering av legemidlet kan resultere i forlengelse av perioden som pasienten er lysfølsom. I slike tilfeller bør pasienten forlenge beskyttelsesperioden for hud og øyne mot direkte sollys og sterk innendørs belysning, proporsjonalt med den gitte overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, Antineovaskulariserende midler, ATC-kode: S01LA01

Virkningsmekanisme

Verteporfin, som også betegnes benzoporfyrin-monosyrederivat (BPD-MA), består av en 1:1 blanding av like aktive regioisomerer BPD-MA_C og BPD-MA_D. Det brukes som et lysaktivert legemiddel (fotosensibiliserende stoff).

Den klinisk anbefalte dose av verteporfin er ikke cytotoxisk i seg selv. Det produseres kun cytotoxiske stoffer når verteporfin aktiveres av lys i nærvær av oksygen. Når energi absorbert av porfyrin overføres til oksygen genereres svært reaktivt kortlivet singlett oksygen. Singlett oksygen forårsaker skade på biologiske strukturer som er innenfor diffusjonsradius og fører til lokal vaskulær okklusjon, celledød og under spesielle omstendigheter celledød.

Selektiviteten til PDT (Photo Dynamic Therapy) ved bruk av verteporfin baseres, i tillegg til den lokaliserte lyseksposering, på selektivt og hurtig opptak og retensjon av verteporfin i hurtig delende celler deriblant endoteliet i koroidal neovaskulatur.

Klinisk effekt og sikkerhet

Aldersrelatert makuladegenerasjon med hovedsaklig klassiske subfoveale lesjoner

Visudyne har blitt studert i to randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde, multisenter-studier (BPD OCR 002 A og B eller Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy [TAP]). Studien inkluderte 609 pasienter (402 Visudyne, 207 placebo).

Målet var å vise langtidsvirkning og sikkerhet av fotodynamisk behandling med verteporfin ved å begrense svekkelse av synsskarphet hos pasienter med subfoveal koroidal neovaskularisasjon på grunn av aldersrelatert makuladegenerasjon.

Det primære effektmål var responsrate, definert som andel av pasienter som mistet mindre enn 15 bokstaver (tilsvarende 3 linjer) synsskarphet (målt med ETDRS-diagram) etter 12 måneder i forhold til tidligere (baseline).

Følgende inklusjonskriterier ble tatt hensyn til i behandlingen: pasienter eldre enn 50 år, tilstedeværelse av CNV sekundært til AMD, tilstedeværelse av klassiske lesjonskomponenter i CNV (definert som godt avgrenset område på fluorescens-angiografi), CNV lokalisert subfovealt (forbundet med det geometriske sentrum av den foveale avaskulære sone), område av klassisk pluss okkult CNV ≥ 50 % av den totale lesjonsoverflate, største lineære dimensjon av hele lesjonen ≤ 9 makulær fotokoagulasjons diskområde (MPS), og best-korrigert synsskarphet mellom 34 og 73 bokstaver (m.a.o tilnærmet 20/40 og 20/200) i det behandlede øyet. Tilstedeværelse av okkulte CNV-lesjoner (fluorescens ikke godt avgrenset på angiogrammet) var tillatt.

Resultatene indikerer at ved 12 måneder var Visudyne statistisk bedre enn placebo uttrykt i andel av pasienter som responderte på behandlingen. Studiene viste en forskjell på 15 % mellom behandlingsgrupper (61 % for Visudyne-behandlede pasienter sammenlignet med 46 % placebo-behandlede pasientene, $p < 0,001$, ITT-analyse). Denne forskjellen på 15 % mellom behandlingsgruppene ble bekreftet ved 24 måneder (53 % Visudyne versus 38 % placebo, $p < 0,001$).

Undergruppen av pasienter med dominerende klassiske lesjoner (N=243; Visudyne 159, placebo 84) fremviste oftere nytte av behandlingen. Etter 12 måneder viste disse pasientene en forskjell på 28 % mellom behandlingsgruppene (67 % for Visudyne-pasienter sammenlignet med 39 % for placebo-pasientene, $p < 0,001$); nytten var opprettholdt ved 24 måneder (59 % versus 31 %, $p < 0,001$).

I relasjon til TAP-forlengelsen:

Hos pasienter som fikk ukontrollert, åpen Visudynebehandling etter behov fra 24 måneder, indikerer langtids forlengelsesdata at synseffektene ved 24 måneder kan vedvare i inntil 60 måneder.

For alle lesjonstyper i TAP-studien var gjennomsnittlig antall behandlinger per år etter diagnose 3,5 første år og 2,4 andre år i den randomiserte placebokontrollerte fasen, og 1,3 tredje år, 0,4 fjerde år og 0,1 femte år i den åpne forlengelsesfasen.

Det ble ikke påvist nye sikkerhetsfunn.

Aldersrelatert makuladegenerasjon med okkult uten klassisk lesjon

Fordelene med å gi produktet til personer med aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) med okkult subfoveal koroidal neovaskularisasjon (CNV) med dokumentert nylig eller pågående sykdomsprogrediering, er ikke blitt tydelig vist.

To dobbeltblinde, placebokontrollerte, randomiserte, 24 måneders multisenterstudier (BPD OCR 003 AMD eller Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD [VIP-AMD] og BPD OCR 013 eller Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization [VIO]) ble utført hos pasienter med AMD karakterisert ved kun okkult uten klassisk subfoveal CNV.

VIO-studien inkluderte pasienter med okkult uten klassisk subfoveal CNV med en synsskarphet på 73-34 bokstaver (20/40-20/200), og pasienter med lesjoner > 4 makulær fotokoagulasjons diskområde (MPS) skulle ha en synsskarphet ved baseline på < 65 bokstaver ($< 20/50$). 364 pasienter (244 verteporfin, 120 placebo) ble inkludert i studien. Den primære effektparameteren var den samme som i TAP (se over), med ytterligere et endepunkt ved 24 måneder. En annen effektivitetsparameter ble også definert: Andelen av pasienter som tapte mindre enn 30 bokstaver (tilsvarende 6 linjer) av faktisk visus etter 12 og 24 måneder i forhold til baseline. Studien viste ingen statistisk signifikante resultater for den primære effektparameteren etter 12 måneder (15-bokstavs responsrate 62,7 % versus 55,0 %, $p = 0,150$, 30-bokstavs responsrate 84,0 % versus 83,3 %, $p = 0,868$) eller etter 24 måneder (15-bokstavs responsrate 53,3 % versus 47,5 %, $p = 0,300$, 30-bokstavs responsrate 77,5 % versus 75,0 %, $p = 0,602$). En høyere prosentandel av pasienter som fikk Visudyne sammenlignet med de som fikk placebo, opplevde bivirkninger (88,1 % versus 81,7 %), assosierte bivirkninger (23,0 % versus 7,5 %) og hendelser som førte til seponering (11,9 % versus 3,3 %), og hendelser som førte til død ($n = 10$ [4,1 %] versus $n = 1$ [0,8 %]). Ingen dødsfall ble ansett å være behandlingsrelaterte.

VIP-AMD-studien inkluderte pasienter med kun okkult uten klassisk subfoveal CNV med en synsskarphet på >50 bokstaver (20/100). Denne studien inkluderte også pasienter med klassisk CNV med en synsskarphet >70 bokstaver (20/40). 339 pasienter (225 verteporfin, 114 placebo) ble inkludert i studien. Effektparameteren var den samme som i TAP og VIO (se over) med ytterligere et endepunkt ved 24 måneder. Etter 12 måneder viste studien ingen statistisk signifikante resultater for den primære effektparameteren (responsrate 49,3 % versus 45,6 %, $p=0,517$). Etter 24 måneder var det en statistisk signifikant forskjell på 12,9 % i Visudynes favør sammenlignet med det man kunne se ved placebo (46,2 % versus 33,3 %, $p=0,023$). En gruppe pasienter som hadde okkulte uten klassiske lesjoner ($n=258$), viste en statistisk signifikant forskjell på 13,7 % i favør av Visudyne sammenlignet med placebo (45,2 % versus 31,5 %, $p=0,032$). En høyere prosentandel av pasientene som fikk Visudyne sammenlignet med de som fikk placebo, opplevde bivirkninger (89,3 % versus 82,5 %), assosierte bivirkninger (42,7 % versus 18,4 %) og hendelser som førte til seponering (6,2 % versus 0,9 %). En lavere prosent av pasientene som fikk Visudyne, opplevde hendelser som førte til død ($n=4$ [1,8 %] versus $n=3$ [2,6 %]) – ingen dødsfall ble ansett å være behandlingsrelaterte.

Patologisk nærsynthet

En dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert multisenter-studie (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) ble utført hos pasienter med subfoveal koroidal neovaskularisasjon forårsaket av patologisk nærsynthet. I alt 20 pasienter (81 Visudyne, 39 placebo) ble tatt med i studien. Doseringen og den gjentatte behandlingen var de samme som i AMD-studiene.

Etter 12 måneder var resultatet i favør av Visudyne med hensyn til det primære endepunktet på effekt (prosentandel av pasienter som tapte mindre enn 3 linjer av visus) – 86 % for Visudyne versus 67 % for placebo, $p=0,011$. Prosenten av pasienter som tapte mindre enn 1,5 linjer var 72 % for Visudyne og 44 % for placebo ($p=0,003$).

Etter 24 måneder hadde 79 % Visudynepasienter versus 72 % placebopasienter tapt mindre enn 3 linjer visus ($p=0,38$). Prosentandelen av pasienter som tapte mindre enn 1,5 linjer, var 64 % for Visudyne og 49 % for placebo ($p=0,106$).

Dette indikerer at den kliniske effekten kan reduseres over tid.

I relasjon til VIP-PM-forlengelsen:

Hos pasienter som fikk ukontrollert, åpen Visudynebehandling etter behov fra 24 måneder, indikerer langtids forlengelsesdata at synseffektene ved 24 måneder kan vedvare i inntil 60 måneder.

Ved patologisk myopati i VIP-PM-studien var gjennomsnittlig antall behandlinger per år etter diagnose 3,5 første år og 1,8 andre år i den randomiserte placebokontrollerte fasen, og 0,4 tredje år, 0,2 fjerde år og 0,1 femte år i den åpne forlengelsesfasen.

Det ble ikke påvist nye sikkerhetsfunn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De to regioisomerene for verteporfin utviser lignende farmakokinetiske egenskaper med hensyn til distribusjon og eliminasjon, og begge isomere anses derfor som verteporfin i sin helhet fra et farmakokinetisk ståsted.

Distribusjon

Etter 10 minutters infusjon av 6 og 12 mg/m² kroppsoverflate hos pasienter er C_{max} henholdsvis ca. 1,5 og 3,5 µg/ml. Distribusjonsvolumet på ca. 0,60 l/kg ved steady state og clearance på ca. 101 ml/t/kg er rapportert etter en 10-minutters infusjon i doseområdet 3-14 mg/m². Mellom individer var det maksimalt en dobling i forskjellen i plasmakonsentrasjonen ved C_{max} (umiddelbart etter infusjon) og tidspunktet for lysbehandling for hver Visudynedose.

I humant fullblod finnes 90 % av verteporfin i plasma og 10 % i blodcellene. I blodcellene var kun en liten del membranbundet. I humant plasma er 90 % av verteporfin bundet til plasmalipoproteiner og ca. 6 % er bundet til albumin.

Biotransformasjon

Estergruppene til verteporfin hydrolyseres av plasma og leveresteraser til benzoporfyrin-disyrederivat (BPD-DA). BPD-DA er også fotosensibiliserende, men dens systemiske eksponering er lav (5–10 % av verteporfins eksponering), hvilket tyder på mesteparten av den aktive substansen elimineres uforandret). *In vitro*-studier viste ikke betydelig oksidativ metabolisme med cytokrom P450-enzym.

Eliminasjon

Gjennomsnittlige verdier for halveringstid i plasma for verteporfin varierte fra ca. 5–6 timer.

Kombinert utskilling av verteporfin og BPD-DA i urin hos mennesker var mindre enn 1 % og antyder utskilling gjennom gallen.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksponeringsgraden og maksimal plasmakonsentrasjon er proporsjonal med dosen mellom 6 og 20 mg/m².

Spesielle populasjoner

Eldre (fra 65 år)

Selv om gjennomsnittlig plasma C_{max} og AUC-verdier hos eldre pasienter som fikk verteporfin er høyere enn hos unge frivillige eller pasienter, blir disse forskjellene ikke ansett for å være klinisk signifikante.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie av pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (definert som å ha to unormale leverfunksjonstester ved innmelding) var ikke AUC og C_{max} signifikant forskjellig fra kontrollgruppen. Halveringstiden var imidlertid økt signifikant med ca. 20%.

Nedsatt nyrefunksjon

Studier vedrørende farmakokinetikken til verteporfin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke rapportert. Nyreutskillelsen av verteporfin og dets metabolitt er minimal (<1% av verteporfindosen), og klinisk signifikante endringer av verteporfineksponering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er derfor usannsynlig.

Etniske grupper/raser

Farmakokinetikken til verteporfin er rapportert å være lignende hos friske kaukasiske og japanske menn etter en dose på 6 mg/m² via en 10-minutters infusjon.

Effekter av kjønn

Ved tilsiktet dose påvirkes ikke farmakokinetiske parametre signifikant av kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved enkeltdose og gjentatt dose

Den akutte og lysavhengige toksisiteten til verteporfin ble karakterisert av doseavhengig lokalisert dypvevsskade som en konsekvens av den farmakologiske effekten av PDT med verteporfin. Toksisitet som ble observert etter flere doser verteporfin uten lys ble hovedsakelig assosiert med effektene på det hematopoietiske systemet. Omfanget og alvorlighetsgraden av disse effektene var konsekvente på tvers av alle studiene, og var avhengige av legemiddeldose og doseringens varighet.

Oftalmisk toksisitet

Graden av okulær toksisitet hos friske kaniner og aper, spesielt på netthinnen/årehinnen, korrelerte med legemiddeldose, lysdose og varigheten av lysbehandlingen. Et retinalt toksisitetsstudie hos friske hunder som fikk verteporfin intravenøst og almindelig lyseksposering i øyet, viste ingen behandlingsrelatert okulær toksisitet.

Reproduksjonstoksisitet

Hos drektige rotter ble intravenøse verteporfindoser på 10 mg/kg/døgn (ca. 40 ganger human eksponering ved 6 mg/m² basert på AUC_{inf} hos hunnrotter) assosiert med økt forekomst av anoftalmi/mikroftalmi og doser på 25 mg/kg/døgn (ca. 125 ganger human eksponering ved 6 mg/m² basert på AUC_{inf} hos hunnrotter) assosiert med økt forekomst av bølgeformede ribben og anoftalmi/mikroftalmi. Det ble ikke observert teratogene effekter hos kanin ved doser på opptil 10 mg/kg/døgn (ca. 20 ganger human eksponering ved 6 mg/m² basert på kroppsoverflateområde).

Det er ikke observert effekter på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotte etter intravenøse verteporfindoser på opptil 10 mg/kg/døgn (ca. 60 og 40 ganger human eksponering ved 6 mg/m² basert på AUC_{inf} hos henholdsvis hann- og hunnrotter).

Karsinogenisitet

Det er ikke utført studier for å evaluere det karsinogene potensialet til verteporfin.

Mutagenisitet

Verteporfin var ikke genotoksisk ved fravær eller tilstedeværelse av lys i det normale batteriet av genotoksiske tester. Fotodynamisk terapi (PDT) induserer dannelsen av aktiverte oxygenarter og er imidlertid rapportert å føre til DNA-skade, herunder DNA-trådbrudd, alkalilabile seter, DNA-degradering og krysskoblinger av DNA-protein som kan føre til kromosale aberrasjoner, søsterkromatide utbyttinger (SCE) og mutasjoner. Det er ikke kjent hvorvidt potensialet for DNA-skade med PDT-midler betyr at det finnes en risiko for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Eggfosfatidylglycerol
Dimyristoyl-fosfatidylkolin
Askorbylpalmitat
Butylert hydroksytoluen (E321)

6.2 Uforlikeligheter

Visudyne utfelles i natriumkloridoppløsninger. Bruk ikke vanlig natriumkloridoppløsninger eller andre parenterale oppløsninger.

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Oppbevaringstid i forseglet hetteglass

4 år

Oppbevaringstid etter anbrudd og fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet av bruksferdig oppløsning er vist i 4 timer ved 25°C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er holdbarhetstid og oppbevaringsbetingelser for den bruksferdige oppløsningen brukerens ansvar, og bør vanligvis ikke overskride 4 timer, oppbevart under 25°C og beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 mg pulver til infusjonsoppløsning i et engangs hetteglass (type I) forseglet med gummipropp av brombutylgummiog flip-off-hette av aluminium.

Pakningen inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Fortynn Visudyne i 7,0 ml vann til injeksjonsvæske, herved oppnås 7,5 ml oppløsning inneholdende 2,0 mg/ml. Rekonstituert Visudyne er en ugjennomsiktig, mørkegrønn oppløsning. Det anbefales at rekonstituert Visudyne inspiseres visuelt for partikler og misfarging umiddelbart før bruk. Ta ut den mengde Visudyne-oppløsning som er nødvendig for en dosering på 6 mg/m² kroppsoverflate (se pkt. 4.2), og fortynn den med 50 mg/ml glukoseoppløsning (5 %) glukose til et sluttvolum på 30 ml. Bruk ikke natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.2). Bruk av et standard infusjonskateter med et filter på en størrelse på 1,2 µm eller større og med hydrofile membramer (som polyetersulfon) anbefales.

Hetteglasset og rester av rekonstituert oppløsning bør kasseres etter bruk.

Hvis materiale søles skal det samles sammen og tørkes opp med en fuktig klut. Øye- og hudkontakt må unngås. Bruk av gummihansker og øyebeskyttelse anbefales. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/140/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juli 2000
Dato for siste fornyelse: 5. mai 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Visudyne 15 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
verteporfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 15 mg verteporfin. Etter rekonstituering inneholder 1 ml 2 mg verteporfin.
7,5 ml rekonstituert oppløsning inneholder 15 mg verteporfin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktosemonohydrat, dimyristoylfosfatidylkolin, eggfosfatidylglycerol, askorbylpalmitat,
butylhydroksytoluen (E321).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Må ikke oppløses i natriumkloridoppløsning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Holdbarhet etter rekonstituering og fortynning: se pakningsvedlegg.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Etter engangsbruk bør hetteglasset og rester av rekonstituert oppløsning kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/140/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Visudyne 15 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
verteporfin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hvert hetteglass inneholder 15 mg verteporfin

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Visudyne 15 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning verteporfin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å få dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Visudyne er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Visudyne
3. Hvordan brukes Visudyne
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Visudyne
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Visudyne er og hva det brukes mot

Hva Visudyne er

Visudyne inneholder virkestoffet verteporfin, som aktiveres av lys fra en laser under en behandling som kalles fotodynamisk behandling. Når du får en infusjon med Visudyne, fordeles den i kroppen din gjennom blodårene, inkludert blodårene bak øyet. Når laserlyset stråles inn i øyet, aktiveres Visudyne.

Hva Visudyne brukes mot

Visudyne brukes til behandling av den våte formen av aldersrelatert makuladegenerasjon og patologisk nærsynthet.

Disse sykdommene fører til synstap. Synstap forårsakes av nye blodårer (koroidal neovaskularisasjon) som skader netthinnen (den lysfølsomme hinnen som kler innsiden av øyet). Det finnes to typer koroidal neovaskularisasjon: klassisk og okkult.

Visudyne brukes til behandling av hovedsaklig klassisk koroidal neovaskularisasjon hos voksne med aldersrelatert makuladegenerasjon, og også til behandling av alle typer koroidal neovaskularisasjon hos voksne med patologisk nærsynthet.

2. Hva du må vite før du får Visudyne

Du må ikke få Visudyne

- dersom du er **allergisk** overfor verteporfin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har **porfyri** (en sjelden tilstand som kan øke følsomheten for lys).
- dersom du har noen alvorlige **leverproblemer**.

Rådfør deg med lege dersom noe av dette gjelder deg. **Da bør du ikke få Visudyne.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apoteket eller sykepleier før du får Visudyne

- Fortell det til legen eller sykepleieren din **dersom du opplever noen infusjonsrelaterede problemer eller symptomer under behandling** slik som brystmerter, plutselig bevissthetstap, svetting, svimmelhet, utslett, andpustenhet, rødme, uregelmessige hjerteslag eller anfall.
- **Dersom du har noen leverproblemer eller blokkering i gallegangen**, fortell det til legen før du starter behandling med Visudyne.
- **Dersom Visudyne skulle komme utenfor blodåren under infusjonen**, og særlig hvis det berørte området utsettes for lys, kan dette forårsake smerte, hevelse, blemmer og forandring i hudfargen i området hvor lekkasjen er. Skulle dette skje, må infusjonen stoppes og huden behandles med kalde kompresser og beskyttes mot lys inntil huden igjen får normal farge. Det kan være behov for smertestillende behandling.
- **Du vil bli følsom for skarpt lys i 48 timer etter infusjonen.** I den tiden må du unngå direkte sollys, kraftig innendørs belysning som solarium, skarpt halogenlys, operasjonslys brukt av leger og tannleger eller lys fra medisinsk utstyr, for eksempel pulsoksimetre (brukes til å måle oksygen i blodet). Hvis du må gå ut i dagslys i løpet av de første 48 timene etter behandlingen, må du beskytte huden og øynene med dekkende klær og med mørke solbriller. Solkrem gir ingen beskyttelse. Normal innendørs belysning er trygt.
- **Ikke opphold deg i mørke.** Kroppen din vil skille ut Visudyne raskere hvis du utsetter deg for normal innendørs belysning.
- **Skulle du oppleve noen form for problemer med øynene etter behandlingen**, slik som synstap, ta kontakt med din lege.

Andre legemidler og Visudyne

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg med lege eller apotekfarmasøyt dersom du tar noen av følgende legemidler, fordi disse legemidlene kan øke følsomheten overfor lys:

- tetracykliner eller sulfonamider (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner),
- fenotiaziner (brukes til behandling av psykiatiske lidelser eller kvalme og oppkast),
- sulfonylurea (brukes til behandling av sukkersyke),
- legemidler som senker blodsukkeret,
- tiaziddiuretika (brukes til reduksjon av høyt blodtrykk),
- griseofulvin (brukes til behandling av soppinfeksjoner),
- kalsiumkanalblokkere (brukt til å behandle høyt blodtrykk, angina og unormal hjerterytme),
- antioksidanter som betakaroten eller legemidler som kan fjerne eller inaktivere frie radikaler (som dimetylsulfoxid (DMSO), formiat, mannitol og alkohol),
- vasodilatatorer (brukt til å utvide blodårer grunnet relaksasjon av glatte muskler),
- eller, hvis du gjennomgår strålebehandling.

Graviditet og amming

- Det finnes veldig liten erfaring med Visudyne hos gravide kvinner. Det er viktig at du forteller legen din dersom du er gravid, dersom du tror du kan bli gravid eller dersom du planlegger å bli gravid. Du bør bare få Visudyne dersom legen anser det som absolutt nødvendig.
- Verteporfin går over i morsmelk i lave mengder. Informer legen din dersom du ammer. Han/hun vil bestemme om du skal få Visudyne. Dersom Visudyne gis, anbefales det at du ikke ammer før 48 timer etter administrering.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter behandling med Visudyne kan du få synsforstyrrelser, slik som unormalt eller nedsatt syn, som kan være midlertidig. Hvis dette hender deg, må du ikke kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner før det har gått over.

Visudyne inneholder små mengder butylhydroksytoluen (E321)

Dette stoffet virker irriterende på øyne, hud og slimhinner. **Kommer du i direkte kontakt med Visudyne, må du derfor vaske deg grundig med vann.**

3. Hvordan brukes Visudyne

Behandling med Visudyne er en totrinns prosess.

- Først vil lege eller apotek forberede oppløsningen med Visudyne til infusjon. Den vil bli gitt til deg av din lege eller sykepleier inn i en blodåre (vene) ved bruk av drypp (intravenøs infusjon).
- Det andre trinnet er aktiveringen av Visudyne i øyet 15 minutter etter infusjonsstart. Legen vil sette en spesiell kontaktlinse på øyet ditt og behandle det med en spesiell laser. Det tar 83 sekunder å oppnå en laserdose som er nødvendig for å aktivisere Visudyne. Mens dette pågår må du følge instruksjonene fra legen og holde øyet rolig.

Skulle det være nødvendig kan behandling med Visudyne gjentas hver 3 måned, opp til 4 ganger i året.

Bruk av Visudyne hos barn

Visudyne er en behandling kun for voksne og er ikke ment for bruk hos barn.

Dersom du får for mye av Visudyne

Overdosering av Visudyne kan forlenge tiden du er lysfølsom og du må kanskje følge instruksjonene om beskyttelse i pkt. 2 lengre enn 48 timer. Legen vil instruere deg.

Overdose med Visudyne og lys i det behandlede øyet kan resultere i alvorlig nedsatt syn.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- **Øyesykdommer:** alvorlig reduksjon av syn (tap av 4 linjer eller mer innen 7 dager av behandlingen), synsforstyrrelser slik som uskarpt, tåkete eller uklart syn, glimtvis lys, nedsatt syn og en forandring i synsfeltet i det behandlede øyet slik som grå eller mørke skygger, blinde flekker eller svarte flekker.
- **Generelle sykdommer:** hypersensitivitet (allergiske reaksjoner), synkope (ørhet og besvimelse), hodepine, svimmelhet, pustebesvær.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- **Øyesykdommer:** netthinneblødning eller blødning i glasslegemet (den klare gelélignende substansen som fyller øyeeplet bak linsen), hevelse eller væskeansamling i netthinnen og forskyvning av netthinnen i det behandlede øyet.
- **Bivirkninger på infusjonsstedet:** som med andre typer injeksjoner opplever enkelte pasienter blødning på infusjonsstedet, forandringer i hudfarge og overfølsomhet. Dersom dette skjer deg vil du være særlig lysfølsom i det området av huden inntil den grønne misfargingen forsvinner.
- **Generelle sykdommer:** rødhet i huden, elveblest, kløe.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- **Øyesykdommer:** mangel på blodsirkulasjon i netthinnen eller årehinnen (hinnen med blodårer) i det behandlede øyet.
- **Generelle sykdommer:** sykdomsfølelse.

Ikke kjente (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- **Øyesykdommer:** rift i det fargede laget i netthinnen, hevelse eller væskeoppbygning i makula.
- **Generelle sykdommer:** vasovagale reaksjoner (ørhet og besvimelse), svetting, rødming eller endringer i blodtrykk. I sjeldne tilfeller kan disse vasovagale og hypersensitivitet reaksjonene være alvorlige og potensielt inkludere krampeanfallet.
- **Hjerteinfarkt** har blitt rapportert, særlig hos pasienter med tidligere hjertesykdom, noen ganger innen 48 timer etter behandling med Visudyne. I tilfelle mistenkt hjerteinfarkt, søk medisinsk hjelp umiddelbart.
- **Lokalt dødt hudvev (nekrose).**

Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, **fortell legen din umiddelbart.**

Andre bivirkninger:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- **Bivirkninger på infusjonsstedet:** som med andre typer injeksjoner opplever noen pasienter smerte, hevelse, betennelse og væsning fra infusjonsstedet.
- **Generelle sykdommer:** sykdomsfølelse (kvalme), solbrentlignende reaksjoner, tretthet, infusjonsrelaterte reaksjoner, først og fremst som brystmerter eller ryggmerter, og økt kolesterol.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- **Generelle sykdommer:** smerte, økt blodtrykk, økt følsomhet og feber.

Ikke kjente (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- **Bivirkninger på infusjonsstedet:** som med andre typer injeksjoner opplever noen pasienter blæredannelse.
- **Generelle sykdommer:** endringer i hjerterytme, infusjonsrelaterte reaksjoner, som kan gi stråle ut til andre områder, inkludert, men ikke begrenset til, bekken, skulder eller brystkasse.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Visudyne

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruksferdig oppløsning er kjemisk og fysisk stabil i 4 timer oppbevart ved 25°C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å sørge for at oppbevaringstid og oppbevaringsforhold ikke overstiger 4 timer ved temperaturer opp til 25°C, beskyttet mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Visudyne

- Virkestoff er verteporfin. Hvert hetteglass inneholder 15 mg verteporfin. Etter rekonstituering inneholder 1 ml 2 mg verteporfin. 7,5 ml rekonstituert oppløsning inneholder 15 mg verteporfin.
- Andre innholdsstoffer er dimyristoylfosfatidylkolin, eggfosfatidylglyserol, askorbylpalmitat, butylhydroksytoluen (E321) og laktosemonohydrat.

Hvordan Visudyne ser ut og innholdet i pakningen

Visudyne er et mørkegrønt til svart pulver i et klart hetteglass. Pulveret oppløses i vann umiddelbart før bruk og danner en ugjennomsiktig, mørkegrønn oppløsning.

Visudyne finnes i pakninger med 1 hetteglass med pulver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 976 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Rekonstituer Visudyne i 7,0 ml vann til injeksjonsvæske for å få 7,5 ml med 2 mg/ml oppløsning. Rekonstituert Visudyne er en ugjennomsiktig, mørkegrønn oppløsning. Det anbefales at rekonstituert Visudyne inspiseres visuelt for partikler og misfarging umiddelbart før administrasjon. For en dose på 6 mg/m² kroppsoverflate (den anbefalte dosen for behandlingen) fortynnes den nødvendige mengden med Visudyne oppløsning i 50 mg/ml glukose (5 %) oppløsning til infusjon til et totalt volum på 30 ml. Bruk ikke natriumkloridoppløsning. Bruk av standard infusjonsfilter med hydrofile membraner (som for eksempel polyetersulfon) med en porestørrelse på minst 1,2 µm anbefales.

Oppbevaringsbetingelser, se punkt 5 i dette pakningsvedlegget.

Hetteglasset og rester av rekonstituert oppløsning bør kasseres etter bruk.

Eventuelt søl skal samles sammen og tørkes opp med en fuktig klut. Unngå kontakt med øyne og hud. Bruk av gummihansker og beskyttelse av øynene anbefales. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.