

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Visudyne 15 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 15 mg verteporfin.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 2 mg verteporfin. 7,5 ml färdigberedd lösning innehåller 15 mg verteporfin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning

Mörkgrönt till svart pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Visudyne är avsett för behandling av

- vuxna med exsudativ (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) med övervägande klassisk subfoveal koroidal kärlnybildning (CNV) eller
- vuxna med subfoveal koroidal kärlnybildning sekundärt till patologisk myopi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Visudyne får enbart administreras av oftalmologer med erfarenhet av behandling av patienter med åldersrelaterad makuladegeneration eller patologisk myopi.

Dosering

Vuxna, inklusive äldre (≥ 65 år)

Fotodynamisk terapi (PDT) med Visudyne sker i två steg:

Det första steget är en 10-minuters intravenös infusion av Visudyne, i en dosering av 6 mg/m^2 kroppsytta, utspädd i 30 ml infusionslösning (se avsnitt 6.6).

Det andra steget är ljusaktiveringen av Visudyne, 15 minuter efter det att infusionen inletts (se ”Administreringsätt”).

Uppföljning av patienterna bör ske var tredje månad. I händelse av återkommande CNV-läckage kan Visudyneterapin upprepas upp till fyra gånger per år.

Behandling av det andra ögat med Visudyne

Det finns inga kliniska data till stöd för samtidig behandling av det andra ögat. Om det emellertid bedöms som nödvändigt att behandla det andra ögat, skall det andra ögat belysas omedelbart efter belysningen av det första ögat, dock inte senare än 20 minuter efter det att infusionen inletts.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Visudynebehandling av patienter med måttlig leverdysfunktion eller biliär obstruktion måste föregås av noggranna överväganden, då det inte finns någon erfarenhet från behandling av denna patientgrupp. Eftersom verteporfin primärt utsöndras biliärt (levern), kan exponeringen för verteporfin eventuellt öka. Exponeringen för verteporfin ökar inte signifikant hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se ”Metabolism” och ”Eliminering”, avsnitt 5.2), och dosen behöver inte justeras.

Visudyne är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Visudyne har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. De farmakologiska egenskaperna tyder dock inte på något behov att justera dosen (se ”Metabolism” och ”Eliminering”, avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Visudyne för den pediatrika populationen har inte fastställts. Visudyne är inte indicerat för behandling av denna patientgrupp.

Administreringsätt

Detta läkemedel är endast avsett för intravenös infusion.

För ljusaktiveringen av Visudyne, används en diodlaser som avger icke-värmealstrande rött ljus (våglängd 689 nm ± 3 nm) via en spaltlampa monterad på den fiberoptiska enheten samt en lämplig kontaktlinn. Vid den rekommenderade ljusintensiteten på 600 mW/cm² tar det 83 sekunder att uppnå den önskade ljusdosen på 50 J/cm².

Den maximala utbredningen av den koroidala kärlnybildningen bestäms med hjälp av fluoresceinangiografi och ögonbottenfotografering. Ögonbottenkamera med förstoringsgrad inom intervallet 2,4 – 2,6X rekommenderas. All kärlnybildning, allt blod och/eller all hypofluorescens skall täckas av behandlingseffekten. För att säkerställa att även lesioner med otydlig avgränsning behandlas skall en extra marginal på 500 µm läggas till runt den synliga lesionen. Behandlingsytans nasala avgränsning måste befinna sig på minst 200 µm avstånd från papillens temporala kant. I de kliniska studierna var den maximala storleken på den behandlingseffekt, som användes för den första behandlingen, 6 400 µm. För behandling av lesioner större än den maximala storleken på behandlingseffekten appliceras ljuset på största möjliga yta av den aktiva lesionen.

Det är viktigt att ovanstående rekommendationer följs för att optimal behandlingseffekt skall kunna uppnås.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Visudyne är också kontraindicerat för patienter med porfyri och för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se ”Nedsatt leverfunktion” under avsnitt 4.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Fotosensitivitet och exponering för ljus

Patienter som behandlas med Visudyne får en ökad ljuskänslighet under 48 timmar efter infusionen. Under den tiden måste patienterna undvika exponering av oskyddad hud, ögon eller andra organ för direkt solljus eller starkt inomhusljus, såsom solarier, stark halogenbelysning eller högeffektsbelysning i operationssalar eller tandläkarmottagningar. Långvarig exponering för ljus från ljusemitterande medicinteknisk utrustning, såsom pulsoximetrar, skall också undvikas under 48 timmar efter administrering av Visudyne.

Om patienterna måste vistas utomhus i dagsljus under de första 48 timmarna efter behandling är det nödvändigt att de skyddar hud och ögon genom att bära skyddande kläder och mörka solglasögon. Solskyddsmedel ger inte något effektivt skydd mot fotosensitivitetsreaktioner.

Vanligt inomhusljus är ofarligt. Patienterna bör inte hålla sig i mörker, utan bör uppmanas att exponera huden för ljuset inomhus, eftersom det bidrar till att eliminera läkemedlet snabbare genom en process kallad fotoblekning.

Användning hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eller biliär obstruktion

Visudynebehandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eller biliär obstruktion måste föregås av noggranna överväganden, då det inte finns någon erfarenhet från behandling av denna patientgrupp. Eftersom verteporfin primärt utsöndras biliärt (levern), kan exponeringen för verteporfin eventuellt öka.

Risk för kraftig försämring av synen

Patienter som drabbas av allvarlig försämring av synskärpan (motsvarande 4 rader eller mer) inom en vecka efter behandling skall inte behandlas på nytt, i alla händelser inte förrän synen fullständigt har återgått till den nivå den hade före behandlingen, och den potentiella nyttan respektive riskerna med fortsatt behandling noga övervägts av den behandlande läkaren.

Extravasering av infusionsvätska, lösning

Extravasering av Visudyne kan, i synnerhet om det berörda området utsätts för ljus, orsaka svår smärta, inflammation, svullnad, blåsbildning eller missfärgning på injektionsstället. För att lindra smärtan kan analgetika behöva ges. Lokal nekros (hudnekros) på injektionsstället efter extravasering har också rapporterats. Om extravasering inträffar måste infusionen stoppas omedelbart. Skydda omsorgsfullt det drabbade området från starkt direkt ljus tills svullnaden och missfärgningen har gått tillbaka, och lägg kalla kompresser på injektionsstället. För att undvika extravasering skall en intravenös infart med fritt flöde upprättas innan Visudyne-infusionen påbörjas och denna infart skall övervakas. För infusionen skall största möjliga ven i armen, helst i armvecket, utnyttjas och små vener på handryggen skall undvikas.

Överkänslighetsreaktioner

Det har rapporterats bröstsmärta, vasovagala reaktioner och överkänslighetsreaktioner relaterade till infusion med Visudyne. Både vasovagala reaktioner och överkänslighetsreaktioner var förknippade med generella symtom som svimning, svettning, yrsel, hudutslag, andnöd, blodvallning och förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens. I sällsynta fall kan dessa reaktioner vara svåra och potentiellt inkludera krampanfall. Patienten skall stå under medicinsk uppsikt under Visudyne-infusionen.

Anestesi

Det finns inga kliniska data avseende användning av Visudyne på patienter under narkos. En Visudynedos, signifikant högre än den rekommenderade vid patientbehandling, gavs till sederade eller sövda grisar, i form av en bolusinjektion. Detta gav upphov till allvarliga hemodynamiska effekter, även dödsfall, sannolikt som ett resultat av komplementaktivering. Premedicinering med difenhydramin minskade dessa effekter, vilket tyder på att histamin kan ha betydelse för processen. Denna effekt har inte observerats hos vakna, icke-sederade grisar eller hos någon annan art, inklusive människa. Verteporfin orsakade, vid 5 gånger den förväntade maximala plasmakoncentrationen hos behandlade patienter, en låg nivå av komplementaktivering i humant blod *in vitro*. Ingen kliniskt relevant komplementaktivering har rapporterats i kliniska prövningar, men anafylaktiska reaktioner har rapporterats under biverkningsövervakningen efter marknadsföringen. Patienter bör stå under medicinsk övervakning under Visudyneinfusion och försiktighet bör iaktas om man överväger behandling med Visudyne under generell anestesi.

Övrigt

Visudyne innehåller små mängder av butylerad hydroxitoluen (E321), som kan verka irriterande på ögon, hud och slemhinnor. Vid direktkontakt måste det därför tvättas av i rikligt med vatten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa.

Andra fotosensibiliserande medel

Det är möjligt att samtidig användning av andra fotosensibiliserande läkemedel (t.ex. tetracykliner, sulfonamider, fenotiaziner, sulfonylurea, hypoglykemiska läkemedel, tiaziddiuretika och griseofulvin) kan öka risken för ljuskänslighetsreaktioner. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av Visudyne samtidigt med andra fotosensibiliserande läkemedel (se ”Fotosensitivitet och exponering för ljus”, under avsnitt 4.4).

Medel som ökar verteporfinupptag i det vaskulära endotelet

Medel såsom kalciumkanalblockerare, polymyxin B, och strålbehandling är kända för att förändra det vaskulära endotelet. Baserat på teoretiska uppgifter och trots att det saknas kliniska bevis, kan dessa medel vid samtidig användning möjliggöra ledning till förbättrat verteporfinupptag i vävnader.

Fångare av fria radikaler

Även om inga kliniska belägg föreligger, tyder teoretiska data på, att antioxidanter (t.ex. betakaroten) eller läkemedel som rensar ut fria radikaler (t.ex. dimetylsulfoxid (DMSO), formiat, mannitol eller alkohol) kan inaktivera de aktiverade syre molekyler som genereras av verteporfin, vilket leder till minskad verteporfinaktivitet.

Läkemedel som motverkar ocklusion av blodkärl

Eftersom ocklusion av blodkärl är verteporfinets viktigaste verkningsmekanism så finns det en teoretisk möjlighet att t.ex. kärlvidgande medel och medel som hämmar koagulering och trombocyttaggregation (t.ex. tromboxan A2-hämmare) kan motverka effekten av verteporfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För verteporfin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Studier på djur har visat teratogena effekter på ett djurslag (råtta) (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Visudyne skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (endast om nyttan uppväger de potentiella riskerna för fostret).

Amning

Verteporfin och dess metabolit passerar över i bröstmjölk hos människa i små mängder. Därför skall läkemedlet inte ges till ammande mödrar; i annat fall måste amningen avbrytas under 48 timmar efter administreringen.

Fertilitet

Fertilitetsdata för verteporfin hos människa saknas. I prekliniska studier sågs ingen påverkan på fertilitet och ingen genotoxicitet har observerats (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen är inte känd. Patienter i fertil ålder bör göras medvetna om bristen på fertilitetsdata, och Visudyne bör endast ges efter övervägande av individuell risk/nytta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter Visudynebehandling kan patienter utveckla övergående synstörningar, exempelvis synrubbningar, försämrad synskärpa eller synfältsdefekter, som kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter skall inte framföra fordon eller använda maskiner så länge som dessa symtom kvarstår.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna var lätta till måttliga och övergående till sin natur. Biverkningar som rapporterats för patienter med patologisk myopi liknade dem som rapporterats för patienter med AMD.

De vanligast rapporterade biverkningarna av Visudyne (verteporfin för infusion) är reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, ödem, inflammation, extravasering, hudutslag, blödning, missfärgning) och synrubbningar (inklusive suddig, oskarp syn, ljusblixtar, försämrad synskärpa och synfältsdefekt, inklusive skotom och svarta fläckar).

Följande biverkningar ansågs som potentiellt relaterade till Visudynebehandlingen. Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens-område anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet ¹ .
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hyperkolesterolemi.
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Synkope, huvudvärk, yrsel ¹ .
Mindre vanliga	Hyperestesi.
Ingen känd frekvens	Vasovagala reaktioner ¹ .
Ögon	
Vanliga	Kraftigt nedsatt synskärpa ² , nedsatt syn, t.ex. nedsatt synskärpa, suddig, oskarp syn eller fotopsi, synfältsdefekt såsom skotom, grå eller mörka haloner och svarta fläckar.
Mindre vanliga	Näthinneavlossning, retinal blödning, glaskroppsblödning, retinalt ödem.
Sällsynta	Retinal ischemi (nedsatt genomblödning i retinala eller koroidala kärl).
Ingen känd frekvens	Ruptur av retinalt pigmentepitel, makulaödem.
Hjärtat	
Ingen känd frekvens	Hjärtinfarkt ³ .
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypertension.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Andnöd ¹ .
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Fotosensitivitetsreaktion ⁴ .
Mindre vanliga	Hututslag, urtikaria, klåda ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Smärta på injektionsstället, ödem på injektionsstället, inflammation på injektionsstället, extravasering på injektionsstället, asteni.
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktion på injektionsstället, blödning på injektionsstället, missfärgning på injektionsstället, feber, smärta.
Sällsynta	Obehagskänsla ¹
Ingen känd frekvens	Bildning av vesiklar på injektionsstället, nekros på injektionsstället.

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga Infusionsrelaterad bröstsmärta⁵, infusionsrelaterad reaktion, primärt som ryggsmärta^{5,6}

- 1 Vasovagala reaktioner och överkänslighetsreaktioner relaterade till infusion med Visudyne har rapporterats. Generella symtom kan vara huvudvärk, obehagskänsla, svimning, svettning, yrsel, hudutslag, urtikaria, klåda, andnöd, blodvällning och förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens. I sällsynta fall kan dessa reaktioner vara svåra och potentiellt inkludera krampanfall.
- 2 Kraftigt försämrad synskärpa, motsvarande 4 rader eller mer, inom sju dagar efter behandling rapporterades hos 2,1 % av de verteporfinbehandlade patienterna i de placebokontrollerade kliniska fas III-studierna och hos mindre än 1 % av patienterna i okontrollerade kliniska studier. Detta symptom förekom framför allt hos patienter med enbart ockult (4,9 %), eller med endast en liten andel klassisk, kärlnybildning hos patienter med åldersrelaterad makuladegeneration och rapporterades inte hos patienter i placebogrupper. Partiell återhämtning av synskärpan observerades hos några patienter.
- 3 Hjärtinfarkt har rapporterats, särskilt hos patienter med tidigare anamnes på hjärtkärlsjukdom, och i några fall inom 48 timmar efter infusionen.
- 4 Ljuskänslighetsreaktioner (hos 2,2 % av patienterna och vid <1 % av Visudynekurerna) uppträdde i form av solskador på huden efter exponering för solljus, vanligen inom 24 timmar efter Visudynebehandlingen. Sådana reaktioner kan undvikas om man följer instruktionerna för fotosensitivitetsskydd i avsnitt 4.4.
- 5 Infusionsrelaterad rygg- och bröstsmärta, som kan stråla ut till andra områden, innefattande men inte begränsad till bäckenet, skuldergördeln eller bröstkorgen.
- 6 Den högre frekvensen av ryggsmärtor under pågående infusion i Visudynegruppen hade ingen koppling till några tecken på hemolys eller allergisk reaktion. Vanligen upphörde besvären då infusionen avslutats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser av läkemedlet och/eller ljus i det behandlade ögat kan resultera i att genomblödningen i normala retinala kärl nedsätts på ett oselektivt sätt, med risk för allvarlig försämring av synskärpan som följd.

Överdoser av läkemedlet kan resultera i en förlängning av den period då patienten är ljuskänslig. I sådana fall skall patienten utöka tiden då ögon och hud skyddas från direkt solljus eller starkt inomhusljus i proportion till överdoseringens storlek.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska medel, Antineovaskulära medel, ATC-kod: S01LA01

Verkningsmekanism

Verteporfin, som också betecknas bensoporfyrinmonosyraderivat (BPD-MA), består av en blandning 1:1 av de likvärdigt aktiva regioisomererna BPD-MA_C and BPD-MA_D. Verteporfin används som ljusaktiverat läkemedel (fotosensibiliserande substans).

Verteporfin i kliniskt rekommenderad dos är i sig inte cytotoxiskt. Det bildar cytotoxiska ämnen endast när det aktiveras av ljus i närvaro av syre. När energi som absorberats av porfyrinet överförs till syre, bildas starkt reaktivt kortlivat singlettsyre. Singlettsyre skadar biologiska strukturer inom diffusionsområdet, vilket leder till lokal kärlockklusion, cellskada och under vissa omständigheter också celledöd.

Selektiviteten hos fotodynamisk behandling med verteporfin grundar sig dels på den lokaliserade ljusexponeringen, dels på att upptag och retention av verteporfin sker selektivt och skyndsamt i snabbt prolifererande celler inklusive den koroidala kärlnybildningens endotel.

Klinisk effekt och säkerhet

Åldersrelaterad makuladegeneration med övervägande klassisk subfoveal lesion

Visudyne har studerats i två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda multicenterstudier (BPD OCR 002 A och B eller Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy [TAP]). Sammanlagt har 609 patienter engagerats (402 Visudyne, 207 placebo).

Syftet var att påvisa långsiktig effekt och säkerhet hos fotodynamisk terapi med verteporfin för att begränsa minskningen av synskärpan hos patienter med subfoveal koroidal kärlnybildning till följd av åldersrelaterad makuladegeneration.

Den primära effektvariabeln var den andel patienter, som hade förlorat mindre än 15 bokstäver (motsvarar 3 rader) synskärpa (mätt med ETDRS-metoden) vid 12 månader i förhållande till utgångsläget.

Följande inklusionskriterier låg till grund för behandlingen: patienter äldre än 50 år med CNV-förekomst orsakad av AMD, förekomst av klassiska lesionstyper i CNV (definierade som ett klart avgränsat område av fluorescensen vid angiografi), subfovealt lokaliserad CNV (inklusive foveas avaskulära zon), ytan för klassisk plus ockult CNV $\geq 50\%$ av det totala lesionsområdet, största utbredningen för hela lesionen ≤ 9 gånger den makulära fotokoagulationszonen (MPS) samt en bästa korrigerad synskärpa på mellan 34 och 73 bokstäver (dvs. ungefär 20/40 respektive 20/200) för det behandlade ögat. Ockulta CNV-lesioner (ej klart avgränsad fluorescens på angiogrammet) fick förekomma.

Resultaten visar att vid 12 månader var Visudyne statistiskt överlägset placebo med avseende på andelen patienter som svarat på behandlingen. Studierna visade en differens på 15 % mellan behandlingsgrupperna (61 % för Visudynebehandlade patienter jämfört med 46 % för placebobehandlade patienter, $p < 0,001$, ITT-analys). Denna 15 % skillnad mellan behandlingsgrupperna bekräftades vid 24 månader (53 % Visudyne kontra 38 % placebo, $p < 0,001$).

I undergruppen patienter, där klassiska CNV-lesioner dominerar (N=243; Visudyne 159, placebo 84), var sannolikheten för mer positiva behandlingsresultat större. Efter 12 månader uppvisade dessa patienter en differens på 28 % mellan behandlingsgrupperna (67 % för Visudynepatienter jämfört med 39 % för placebopatienter, $p < 0,001$); fördelen kvarstod vid 24 månader (59 % kontra 31 %, $p < 0,001$).

Angående TAP-extensionsstudien:

Hos patienter som följdes från månad 24 och framåt, i en okontrollerad, öppen studie där Visudynebehandling gavs vid behov, tyder utökade långtidsdata på att 24-månadersresultaten avseende synskärpan kan bibehållas i upp till 60 månader.

I TAP-studien var, avseende alla lesionstyper, det genomsnittliga antalet behandlingar per år 3,5 under första året efter diagnostisering och 2,4 under det andra för den randomiserade placebokontrollerade fasen, samt 1,3 under det tredje året; 0,4 under det fjärde och 0,1 under det femte året för den öppna extensionsfasen.

Inga ytterligare säkerhetsproblem konstaterades.

Åldersrelaterad makuladegeneration med ockult utan klassisk subfoveal CNV

Produktens fördelar i AMD-patientpopulationen med ockult subfoveal CNV med belägg för nyligen inträffad eller pågående sjukdomsprogression, har inte visats konsekvent.

Två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda, multicenter, 24-månadersstudier (BPD OCR 003 AMD, eller Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD [VIP-AMD], och BPD OCR 013, eller Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization [VIO]) på patienter med AMD kännetecknad av ockult utan klassisk subfoveal CNV.

I VIO-studien ingick patienter med ockult utan klassisk subfoveal CNV med en synskärpa på 73-34 bokstäver (20/40–20/200). Patienter med lesioner >4 MPS-papillområden skulle ha en synskärpa vid studiens början på <65 bokstäver (<20/50). 364 patienter (244 verteporfin, 120 placebo) rekryterades till denna studie. De primära effektparametrarna var desamma som i TAP (se ovan) med ett ytterligare effektmått definierat vid månad 24. Ytterligare en effektparameter definierades: andelen patienter som förlorat färre än 30 bokstäver (likvärdigt med 6 rader) i synskärpa vid månad 12 och 24 jämfört med synskärpan vid studiens början. Studien visade inte statistiskt signifikanta resultat på den primära effektparametern vid månad 12 (svarsfrekvens på 15 bokstäver 62,7 % mot 55,0 %, $p=0,150$; svarsfrekvens på 30 bokstäver 84,0 % mot 83,3 %, $p=0,868$) eller vid månad 24 (svarsfrekvens på 15 bokstäver 53,3 % mot 47,5 %, $p=0,300$; svarsfrekvens på 30 bokstäver 77,5 % mot 75,0 %, $p=0,602$). En högre procentandel patienter som fick Visudyne, jämfört med dem som fick placebo, fick biverkningar (88,1 % mot 81,7 %), associerade biverkningar (23,0 % mot 7,5 %), händelser som ledde till behandlingsavbrott (11,9 % mot 3,3 %) och händelser som ledde till dödsfall ($n=10$ [4,1 %] mot $n=1$ [0,8 %]). Inget dödsfall betraktades som behandlingsrelaterat.

I VIP-AMD-studien ingick patienter med ockult utan klassisk subfoveal CNV med en synskärpa på >50 bokstäver (20/100). I denna studie ingick även patienter med CNV med klassiska inslag och med en synskärpa på >70 bokstäver (20/40). 339 patienter (225 verteporfin, 114 placebo) rekryterades till denna studie. Effektparametrarna var desamma som i TAP och VIO (se ovan). Vid månad 12 visade inte studien några statistiskt signifikanta resultat gällande den primära effektparametern (svarsfrekvens 49,3 % mot 45,6 %, $p=0,517$). Vid månad 24 observerades en statistiskt signifikant skillnad på 12,9 % till fördel för Visudyne jämfört med placebo (46,2 % mot 33,3 %, $p=0,023$). En grupp av patienter med ockult CNV utan klassiska lesioner ($n=258$) visade en statistiskt signifikant skillnad på 13,7 % till fördel för Visudyne jämfört med placebo (45,2 % mot 31,5 %, $p=0,032$). En högre procentandel patienter som fick Visudyne, jämfört med dem som fick placebo, fick biverkningar (89,3 % mot 82,5 %), associerade biverkningar (42,7 % mot 18,4 %) och händelser som ledde till behandlingsavbrott (6,2 % mot 0,9 %). En lägre procentandel av Visudyne-patienterna drabbades av händelser som ledde till dödsfall ($n=4$ [1,8 %] mot $n=3$ [2,6 %]). Inget dödsfall betraktades som behandlingsrelaterat.

Patologisk myopi

En dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad multicenterstudie (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) utfördes på patienter med subfoveal koroidal kärlnybildning orsakad av patologisk myopi. Totalt inkluderades 120 patienter (81 Visudyne, 39 placebo) i studien. Doseringen och rebehandlingsförfarandet var de samma som i AMD-studierna.

Vid månad 12 uppmättes en fördel för Visudyne med avseende på de primära resultatmått (procent av antalet patienter som förlorade mindre än 3 raders synskärpa) – 86 % för Visudyne mot 67 % i placebogruppen, $p=0,011$. Andelen patienter (i procent) som förlorade mindre än 1,5 rader var 72 % för Visudyne och 44 % för placebo ($p=0,003$).

Vid månad 24 hade 79 % av Visudynepatienterna mot 72 % av de placebobehandlade patienterna förlorat mindre än 3 rader i synskärpa ($p=0,38$). Andelen patienter (i procent) som förlorade mindre än 1,5 rader var 64 % för Visudyne och 49 % för placebo ($p=0,106$).

Detta indikerar att den kliniska behandlingsfördelen kan minska med tiden.

Angående VIP-PM-extensionsstudien:

Hos patienter som följdes från månad 24 och framåt, i en okontrollerad, öppen studie där Visudynebehandling gavs vid behov, tyder utökade långtidsdata på att 24-månadersresultaten avseende synskärpan kan bibehållas i upp till 60 månader.

I VIP-PM-studien var, avseende patologisk myopi, det genomsnittliga antalet behandlingar per år 3,5 under första året efter diagnostisering och 1,8 under det andra för den randomiserade placebokontrollerade fasen, samt 0,4 under det tredje året; 0,2 under det fjärde och 0,1 under det femte året för den öppna extensionsfasen.

Inga ytterligare säkerhetsproblem konstaterades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De två lägesisomererna av verteporfin uppvisar likartade farmakokinetiska egenskaper vad gäller distribution och utsöndring, och därför kan bägge isomererna som helhet betraktas som verteporfin från farmakokinetiska synpunkt.

Distribution

C_{max} efter en 10-minuters infusion av 6 respektive 12 mg/ m² kroppsytta hos målpopulationen är ungefär 1,5 respektive 3,5 µg/ml. En distributionsvolym av ca 0,60 l/kg vid stationärt tillstånd och en clearance av ca 101 ml/tim/kg har rapporterats efter en 10-minuters infusion i dosintervallet 3-14 mg/m². För varje tillförd Visudynedos fann man som mest en tvåfaldig interindividuell variation i plasmakoncentration vid C_{max} (omedelbart efter att infusionen avslutats) och vid tiden för ljusbehandlingen.

I humant helblod är verteporfin till 90 % plasmaassocierat och till 10 % blodkroppsbundet; det sistnämnda endast till mycket liten del membranbundet. I humanplasma är verteporfin till 90 % bundet till olika plasmalipoproteinfraktioner och till omkring 6 % albuminbundet.

Metabolism

Hydrolys av estergruppen hos verteporfin sker via plasma- och leveresteraser, vilket leder till bildandet av bensoporfyrindisyra-derivat (BPD-DA). Även detta ämne är fotosensibiliserande men dess systemiska exponering är låg (5-10 % av verteporfinexponeringen, vilket antyder att merparten av den aktiva substansen elimineras oförändrat). *In vitro*-studier visade inte någon signifikant inverkan av oxidativ metabolism genom cytokrom P450-enzym.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden i plasma varierade från cirka 5-6 timmar för verteporfin.

Den sammanlagda utsöndringen av verteporfin och BPD-DA i urin hos människa låg under 1 %, vilket antyder att utsöndringen sker via gallan.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringens omfattning och den maximala plasmakoncentrationen är proportionella mot dosen mellan 6 och 20 mg/m².

Särskilda populationer

Äldre (65 år eller äldre)

Även om den genomsnittliga plasma C_{max} och AUC är högre hos äldre verteporfin-behandlade patienter än hos unge friska frivilliga eller unge patienter, är det inte visat att dessa skillnader är kliniskt signifikant.

Nedsatt leverfunktion

I en studie av patienter med lätt nedsatt leverfunktion (definierade av de vid rekryteringen genomgått två test som visat på onormal leverfunktion) skilde sig AUC och C_{max} inte signifikant från kontrollgruppens värden. Däremot ökade halveringstiden signifikant med cirka 20 %.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier av verteporfinets farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion har rapporterats. Den renala utsöndringen av verteporfin och dess metabolit är minimal (<1 % av verteporfindosen) och således är kliniskt signifikanta förändringar i verteporfinexponeringen hos patienter med nedsatt njurfunktion osannolika.

Etniska grupper/raser

Farmakokinetiken för verteporfin har rapporterats vara likartad hos friska kaukasiska och japanska män efter en dos om 6 mg/m² genom en 10-minuters infusion.

Effekter av kön

Vid den avsedda dosen påverkas farmakokinetiska parametrar inte signifikant av könet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid enkel och upprepad dosering

Verteporfinets akuta och ljusberoende toxicitet kännetecknades av dosberoende, lokaliserad, djup vävnadsskada till följd av den farmakologiska effekten av fotodynamisk terapi, PDT, i kombination med verteporfin. Toxicitet som observerades efter upprepade doser av verteporfin utan ljus hade främst samband med effekter på det hematopoetiska systemet. Dessa effekters omfattning och svårighetsgrad överensstämde mellan alla studier och var beroende av dos och doseringstid.

Oftalmisk toxicitet

Graden av okulär toxicitet, särskilt på näthinnan/åderhinnan, hos friska kaniner och apor korrelerade med läkemedelsdos, ljusdos och varaktighet av ljusterapi. En studie av retinal toxicitet hos friska hundar som fick intravenös verteporfin och ljusbehandling i ögat visade ingen behandlingsrelaterad okulär toxicitet.

Reproduktionstoxicitet

Hos dräktiga råttor förknippades intravenösa verteporfindoser om 10 mg/kg/dag (ca 40-faldig human exponering om 6 mg/m² baserat på AUC_{inf} hos honråttor) med ökad incidens av anoftalmi/mikroftalmi, och doser på 25 mg/kg/dag (ca 125-faldig human exponering om 6 mg/m² baserat på AUC_{inf} hos honråttor) var förknippade med ökad förekomst av vågformade revben och anoftalmi/mikroftalmi. Inga fosterskadande verkningar observerades hos kaniner vid doser upp till 10 mg/kg/dag (ca 20-faldig human exponering om 6 mg/m² baserat på kroppsytan).

Ingen inverkan på honors eller hanars fertilitet har observerats hos råttor efter intravenösa verteporfindoser upp till 10 mg/kg/dag (cirka 60 och 40-faldig human exponering om 6 mg/m² baserat på AUC_{inf} hos respektive han- och honråttor).

Karcinogenicitet

Inga studier har utförts för att utvärdera karcinogena effekter av verteporfin.

Mutagenicitet

Verteporfin uppvisade ingen genotoxicitet, vare sig i frånvaro eller närvaro av ljus, i den vanliga uppsättningen genotoxicitetstester. Fotodynamisk terapi (PDT) inducerar bildandet av reaktiva syre molekyler och har rapporterats ge DNA-skador, inklusive strängbrott, alkali-labila ställen, DNA-nedbrytning samt tvärbindingar mellan DNA och protein, vilka kan medföra kromosomavvikelser, systemkromatidbyten (SCE) och mutationer. Det är inte känt hur potentialen för DNA-skador genom PDT motsvaras av risk för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Äggfosfatidylglycerol
Dimyristoylfosfatidylkolin
Askorbylpalmitat
Butylerad hydroxitoluen (E321)

6.2 Inkompatibiliteter

Visudyne bildar fällning i natriumkloridlösning. Använd inte vanlig natriumkloridlösning eller andra lösningar för parenteralt bruk.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad injektionsflaska

4 år

Hållbarhet efter beredning och spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för det färdigblandade preparatet har påvisats för 4 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omgående, ansvarar användaren för förvaringstiden i färdigblandat tillstånd och dess skick före användning. Normalt kan det färdiga preparatet inte sparas mer än 4 timmar vid högst 25 °C, skyddat från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 mg pulver för infusionsvätska, lösning i injektionsflaska av glas (typ I) för engångsbruk, tillsluten med propp av brombutylgummi och avtagbart aluminiumlock.

Förpackning innehållande 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bered Visudyne i 7,0 ml vatten för injektionsvätskor så att 7,5 ml lösning med en koncentration av 2,0 mg/ml erhålls. Färdigberedd Visudyne är en ogenomskinlig mörkgrön lösning. Det rekommenderas att färdigberedd Visudyne före administrering okulärbesiktigas med avseende på partiklar och missfärgning. För att få en dos av 6 mg/m² kroppsytta (se avsnitt 4.2) späd den önskade mängden Visudyne i glukos 50 mg/ml (5 %), infusionsvätska, lösning till en slutlig volym av 30 ml. Använd inte natriumkloridlösning (se avsnitt 6.2). Användning av infusionsledningsfilter av standardtyp med ett hydrofilt membran (som t.ex. polyetersulfon) med en porstorlek av minst, 1,2 µm rekommenderas.

Injektionsflaskan och eventuellt ej använd färdigberedd lösning skall kasseras efter användningstillfället.

Om material råkar spillas ut skall spridning undvikas och spillet torkas upp med en fuktig trasa. Undvik kontakt med ögon och hud. Användning av gummihandskar och ögonskydd rekommenderas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/140/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 juli 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 05 maj 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Visudyne 15 mg pulver till infusionsvätska, lösning
verteporfin

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 15 mg verteporfin. 1 ml innehåller efter beredning 2 mg verteporfin.
7,5 ml färdigberedd lösning innehåller 15 mg verteporfin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat, dimyristoylfosfatidylkolin, äggfosfatidylglycerol, askorbylpalmitat, butylerad hydroxitoluen (E321).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med pulver.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Blanda ej i natriumkloridlösning.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Hållbarhet efter beredning och spädning: se bipacksedeln.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Efter engångsbruk ska injektionsflaskan och eventuellt ej använd färdigberedd lösning kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/140/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Visudyne 15 mg pulver till infusionsvätska, lösning
verteporfin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Varje injektionsflaska innehåller 15 mg verteporfin

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Visudyne 15 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Verteporfin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Visudyne är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Visudyne
3. Hur du använder Visudyne
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Visudyne ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Visudyne är och vad det används för

Vad Visudyne är

Visudyne innehåller den aktiva substansen verteporfin, vilken aktiveras av ljus från en laser i en behandling som kallas fotodynamisk terapi. Då du får en infusion med Visudyne distribueras den i din kropp genom blodkärlen, även genom blodkärlen i bakre delen av ögat. När laserljuset träffar ögat aktiveras Visudyne.

Vad Visudyne används för

Visudyne används för behandling av den våta formen av åldersrelaterad makuladegeneration och sjuklig närsynthet.

Dessa sjukdomar leder till synförlust. Synförlust orsakas av nya blodkärl (koroidal kärlnybildning) som skadar näthinnan (det ljuskänsliga membran som täcker baksidan av ögat). Det finns två typer av koroidal kärlnybildning; klassisk och ockult.

Visudyne används övervägande vid behandling av klassisk koroidal kärlnybildning hos vuxna med åldersrelaterad makuladegeneration samt vid behandling av alla typer av koroidal kärlnybildning hos vuxna med sjuklig närsynthet.

2. Vad du behöver veta innan du får Visudyne

Du får inte behandlas med Visudyne

- om du är **allergisk** mot verteporfin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du lider av **porfyri** (en sällsynt sjukdom som kan leda till ökad känslighet för ljus).
- om du har någon form av allvarliga **leverproblem**.

Tala om för din läkare om något av ovanstående stämmer in på dig. **Du ska då inte behandlas med Visudyne.**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Visudyne

- **Om du under behandlingen upplever några problem eller symptom relaterade till infusionen** såsom bröstsmärta, plötslig medvetslöshet, svettning, yrsel, utslag, andfåddhet, blodvallningar, oregelbunden hjärtklappning eller krampanfall bör du underrätta din läkare eller sjuksköterska.
- **Om du har någon form av leverproblem eller blockering av gallgångarna**, tala med din läkare innan Visudynebehandling påbörjas.
- **Om Visudyne hamnar utanför blodkärlet under infusionen**, och i synnerhet om det berörda området utsätts för ljus, kan detta ge upphov till smärta, svullnad, blåsbildning och färgförändring av huden i området där läckaget skett. Om detta skulle inträffa måste infusionen avbrytas och huden behandlas med kalla kompresser och omsorgsfullt skyddas från ljus tills hudfärgen återgår till det normala. Om det behövs kan du ta något smärtstillande medel.
- **Du blir känslig för starkt ljus under 48 timmar efter infusionen.** Under den tiden måste du undvika att utsätta dig för direkt solljus, starkt inomhusljus, såsom solarier, stark halogenbelysning eller högeffektsbelysning av den typ som används vid operationer och hos tandläkare, liksom ljus från ljusemitterande medicinteknisk utrustning, såsom pulsoximetrar (används för att mäta syre i blodet). Om du måste vistas utomhus i dagsljus under de första 48 timmarna efter behandling måste du skydda hud och ögon genom att bära skyddande kläder och mörka solglasögon. Solskyddsmedel fungerar inte som skydd. Normal inomhusbelysning är ofarlig.
- **Vistas inte i mörker**, eftersom den normala inomhusbelysningen hjälper kroppen att snabbare utsöndra Visudyne.
- **Om du får någon form av ögonbesvär efter behandlingen**, såsom synbortfall, tala med din läkare.

Andra läkemedel och Visudyne

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare eller för apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel eftersom intag av dessa läkemedel kan öka din känslighet för ljus:

- tetracykliner eller sulfonamider (används för att behandla bakteriella infektioner),
- fenotiazin (används för behandling av psykiska sjukdomar eller illamående och kräkningar),
- sulfonylurea (används för behandling av diabetes),
- läkemedel som sänker blodsockret,
- tiaziddiuretika (används för att sänka högt blodtryck),
- griseofulvin (används för behandling av svampinfektion),
- kalciumkanalblockerare (för behandling av högt blodtryck, kärlkramp och onormal hjärtrytm),
- antioxidanter såsom beta-karoten eller läkemedel som avlägsnar eller inaktiverar fria radikaler (såsom dimetylsulfoxid (DMSO), formiat, mannitol och alkohol),
- vasodilatorer (används för att vidga blodkärl till följd av avslappning av glatt muskulatur),
- eller om du genomgår strålbehandling,

Graviditet och amning

- Det finns väldigt lite erfarenhet av användning av Visudyne i gravida kvinnor. Det är viktigt att du berättar för din läkare om du är gravid, om du tror att du kan vara gravid eller om du planerar att skaffa barn. Du ska behandlas med Visudyne endast om din läkare anser att det är absolut nödvändigt.
- Verteporfin passerar in i human bröstmjölk i små mängder. Berätta för din läkare om du ammar. Han/hon får avgöra om du ska behandlas med Visudyne. Om du behandlas med Visudyne rekommenderas att du inte ammar under 48 timmar efter administrering.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Efter behandling med Visudyne kan du få vissa synproblem, såsom onormal eller försämrad synförmåga vilket kan vara tillfälligt. Om detta skulle hända skall du avstå från bilkörning och användning av verktyg eller maskiner tills din syn förbättrats.

Visudyne innehåller små kvantiteter butylerad hydroxitoluen (E321)

Detta ämne verkar irriterande på ögon, hud och slemhinnor.

Om du kommer i direkt kontakt med Visudyne måste du därför skölja bort medlet noga med rikligt med vatten.

3. Hur du använder Visudyne

Behandling med Visudyne är en tvåstegsprocess.

- Först kommer din läkare eller en farmaceut att göra iordning Visudyne infusionslösning. Den tillförs sedan av din läkare eller sjuksköterska i en ven som dropp (intravenös infusion).
- Det andra steget är aktiveringen av Visudyne i ögat 15 minuter efter att infusionen påbörjats. Din läkare kommer att placera en speciell typ av kontaktlins på ditt öga och behandla ögat med en speciell laser. Det tar 83 sekunder att tillföra den laserdos som krävs för att aktivera Visudyne. Under tiden detta pågår måste du följa läkarens instruktioner och hålla ögonen stilla.

Om det behövs kan Visudyneterapin upprepas var tredje månad, upp till 4 gånger per år.

Användning för barn

Visudyne är en behandling enbart för vuxna och är inte ämnat för barn.

Om du har fått för stor mängd av Visudyne

Om du fått Visudyne i för stor dos kan du bli ljuskänslig under längre tid och du kan behöva följa skyddsanvisningarna i avsnitt 2 längre än 48 timmar. Din läkare ger dig i så fall ytterligare information.

Överdoser av Visudyne och ljus i det behandlade ögat kan resultera i en allvarlig nedsättning av synen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- **Ögon:** Allvarlig försämring av synskärpan (förlust av 4 rader eller mer inom 7 dagar efter behandling), synstörningar som grumlig, oskarp eller dimmig syn, ljusblixtar, nedsatt syn och förändringar i synfältet i det behandlade ögat såsom grå eller mörka skuggor, blinda fläckar eller svarta fläckar.
- **Allmänna symtom:** Överkänslighet (allergiska reaktioner), synkope (svimning), huvudvärk, yrsel, andnöd.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- **Ögon:** Blödning i näthinnan eller in i glaskroppen (den klara, geléliknande substansen som fyller ut ögongloben bakom linsen), svullnad eller vätskeansamling i näthinnan och näthinneavlossning i det behandlade ögat.
- **Reaktioner på infusionsstället:** Precis som vid andra typer av injektioner uppstod blödning vid infusionsstället hos vissa patienter, förändrad hudfärg och överkänslighet. Om detta skulle hända dig medför det ökad ljuskänslighet i det aktuella hudområdet tills den gröna missfärgningen försvinner.
- **Allmänna symtom:** hudutslag, nässelfeber, klåda

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- **Ögon:** Ingen blodcirkulation i näthinnan eller i åderhinnan (ögats blodkärlsrika hinna) i det behandlade ögat.
- **Allmänna symtom:** Obehagskänsla.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- **Ögon:** Skada i näthinnans färgade lager, svullnad eller vätskeansamling i makula.
- **Allmänna symtom:** Vasovagala reaktioner (yrsel och svimning) svettning, blodvallningar eller förändringar i blodtryck. I sällsynta fall kan dessa vasovagala reaktioner och överkänslighet vara svåra och eventuellt inkludera krampanfall.
- **Hjärtinfarkt** har rapporterats, särskilt hos patienter med tidigare hjärtkärlsjukdom, i några fall inom 48 timmar efter behandling med Visudyne. Vid misstänkt hjärtinfarkt ska medicinsk vård omedelbart uppsökas.
- **Lokal hudvävnadsdöd (nekros).**

Om du känner något av dessa symtom, **tala omedelbart med läkare.**

Andra biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- **Reaktioner på infusionsstället:** liksom vid andra typer av injektioner kan vissa patienter uppleva smärta, svullnad, inflammation och vätskeläckage vid infusionsstället.
- **Allmänna symtom:** illamående, reaktioner liknande solskada på huden, trötthet, infusionsrelaterade reaktioner som främst yttrar sig som bröstsmärta eller ryggsmärta, och förhöjt kolesterolvärde.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- **Allmänna symtom:** smärta, förhöjt blodtryck, ökad känslighet och feber.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- **Reaktioner på infusionsstället:** liksom vid andra typer av injektioner kan vissa patienter uppleva blåsor.
- **Allmänna symtom:** förändringar i hjärtfrekvensen, infusionsrelaterad smärta som kan yttra sig som bröstsmärta och kan omfatta andra områden, inklusive höfter, axlar eller bröstorg.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Visudyne ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för det färdigblandade preparatet har påvisats för 4 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omgående, ansvarar användaren för förvaringstiden i färdigblandat tillstånd och dess skick före användning. Normalt kan det färdiga preparatet inte sparas längre än 4 timmar vid högst 25 °C, skyddat från ljus.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är verteporfin. Varje injektionsflaska innehåller 15 mg verteporfin. 1 ml innehåller efter beredning 2 mg verteporfin. 7,5 ml färdigberedd lösning innehåller 15 mg verteporfin.
- Övriga innehållsämnen är dimyristoylfosfatidylkolin, äggfosfatidylglycerol, askorbylpalmitat, butylerad hydroxitoluen (E321) och laktosmonohydrat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Visudyne levereras som ett mörkgrönt till svart pulver i en injektionsflaska av klart glas. Pulvret bereds med vatten före användning, varvid en ogenomskinlig mörkgrön lösning bildas.

Visudyne finns i förpackningar innehållande 1 injektionsflaska med pulver.

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

Slovenija

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bered Visudyne i 7,0 ml vatten för injektionsvätskor så att 7,5 ml lösning med en koncentration av 2,0 mg/ml erhålls. Färdigberedd Visudyne är en ogenomskinlig mörkgrön lösning. Det rekommenderas att färdigberedd Visudyne före administrering okulärbesiktigas med avseende på partiklar och missfärgning. För att få en dos av 6 mg/m² kroppsyta (den dos som rekommenderas för behandling), späd den önskade mängden Visudynelösning i glukos 50 mg/ml (5%) infusionslösning till en slutlig volym av 30 ml. Använd inte natriumkloridlösning. Användning av infusionsledningsfilter av standardtyp med ett hydrofilt membran (som t.ex. polyetersulfon) med en porstorlek av minst 1,2 µm rekommenderas.

För förvaringsanvisningar, se avsnitt 5 i denna bipacksedel.

Injektionsflaskan och eventuellt ej använd färdigberedd lösning skall kasseras efter användningstillfället.

Om material råkar spillas ut skall spridning undvikas och spillet torkas upp med en fuktig trasa. Undvik kontakt med ögon och hud. Användning av gummihandskar och ögonskydd rekommenderas. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.