

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Visudyne 15 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 15 mg verteporfin.

1 ml indeholder 2 mg verteporfin efter rekonstitution. 7,5 ml rekonstitueret infusionsvæske indeholder 15 mg verteporfin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Mørkegrønt til sort pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Visudyne er indiceret til behandling af

- voksne med exudativ (våd) aldersrelateret makuladegeneration (AMD) med fortrinsvis klassisk subfoveal choroidal neovaskularisation (CNV), eller
- voksne med subfoveal choroidal neovaskularisation sekundært til patologisk myopi.

4.2 Dosering og administration

Visudyne bør kun administreres af øjenlæger, som har erfaring med behandling af patienter med aldersrelateret makuladegeneration eller patologisk myopi.

Dosering

Voksne inklusive ældre (≥ 65 år)

Photodynamisk terapi med Visudyne (PDT) er en to-trinsprocedure.

Det første trin er 10-minutters intravenøs infusion af Visudyne i en dosering af 6 mg/m² legemsoverflade, fortyndet i 30 ml infusionsvæske (se pkt. 6.6).

Andet trin er aktivering af Visudyne med lys 15 minutter efter infusionens start (se "Administration").

Patienterne bør vurderes hver 3. måned. I tilfælde af gendannet CNV lækage, kan Visudynebehandlingen gives op til 4 gange om året.

Behandling af begge øjne med Visudyne

Der findes ikke kliniske data, der understøtter samtidig behandling af begge øjne. Hvis samtidig behandling af begge øjne skønnes nødvendigt, bør lysbehandlingen af det andet øje ske umiddelbart efter belysningen af det første øje og ikke mere end 20 minutter efter start af infusionen.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Visudynebehandling bør overvejes nøje til patienter med moderat nedsat leverfunktion eller galdevejsobstruktion. Der er ingen tilgængelig erfaring med denne patientgruppe. Da verteporfin udskilles primært via galden (hepatisk), er der en øget mulighed for eksponering for verteporfin. Udsættelse for verteporfin er ikke signifikant øget hos patienter med let nedsat nyrefunktion (se "Biotransformation" og "Elimination" i pkt. 5.2), og der er derfor ikke behov for dosisjustering.

Visudyne er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Nyreforandringer

Visudyne er ikke undersøgt hos patienter med nyreforandringer. De farmakologiske egenskaber antyder dog ingen grund til dosisjustering (se "Biotransformation" og "Elimination" i pkt. 5.2),

Pædiatrisk population

Visudyne's sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt. Visudyne er ikke indiceret til denne patientgruppe.

Administration

Dette lægemiddel er udelukkende beregnet til intravenøs infusion.

Til lysaktivering af Visudyne anvendes en diodelaser, som genererer ikke-temiskrødt lys (der har en bølglængde på $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$) via fiberoptik og en spaltelampe med brug af en passende kontaktlinse. Ved den anbefalede lysstyrke på 600 mW/cm^2 , tager det 83 sekunder at levere den nødvendige anbefalede lysdosis på 50 J/cm^2 .

Den største diameter af den choroidale neovaskulære læsion bestemmes ved hjælp af fluorescein-angiografi og fotografering af fundus. Det anbefales at benytte et funduskamera med en forstørrelse af størrelsesordenen 2,4 – 2,6 gange. Alle nydannede kar, alt blod og/eller blokeret fluorescens skal dækkes af pletten, der behandles. For at sikre behandling af en dårligt markeret læsionsrand, bør der tillægges en yderligere margin på $500 \mu\text{m}$ rundt om den synlige læsion. Den nasale rand af pletten skal være mindst $200 \mu\text{m}$ fra den temporale kant af den optiske disk. Det største behandlingsområde, anvendt under de kliniske forsøg var $6.400 \mu\text{m}$. Ved behandling af læsioner, der er større end dette, skal lyset rettes mod det størst mulige aktive område af læsionen.

Det er vigtigt at følge ovenstående anbefalinger for at opnå den optimale behandlingseffekt.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Visudyne er også kontraindiceret hos patienter med porfyri, og hos patienter med alvorlig leverdysfunktion (se "Nedsat leverfunktion" under pkt. 4.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fotosensitivitet og udsættelse for lys

Patienter i behandling med Visudyne bliver lysfølsomme i 48 timer efter behandlingen. I denne periode, skal patienterne beskytte deres øjne, hud og andre organer mod direkte sollys, kraftig indendørsbelysning såsom solarium, halogenlys og operations- eller tandlægelamper. Forlænget eksponering af lys fra medicinske lyskilder såsom pulse oximeter bør ligeledes undgås i de første 48 timer efter Visudynebehandlingen.

Hvis patienter ønsker at bevæge sig udendørs i dagslys de første 48 timer efter behandling, skal de beskytte deres hud og øjne med dækkende tøj og mørke solbriller. UV solskærme er ikke effektive som beskyttelse mod lysfølsomhedsreaktioner.

Normal indendørsbelysning er sikker. Patienter skal ikke opholde sig i mørke, men skal tilskyndes til at udsætte huden for normal indendørsbelysning, da det vil hjælpe med til at eliminere det aktive stof hurtigt gennem huden af en proces, der kaldes photobleaching.

Patienter med moderat nedsat leverfunktion eller galdevejsobstruktion

Der er ingen erfaring vedrørende behandling med Visudyne hos patienter med moderat nedsat leverfunktion eller obstruktion af galdevejene. Behandling af patienter med sådanne lidelser bør derfor overvejes nøje. Da verteporfin udskilles primært via galden (hepatisk), er der en øget mulighed for udsættelse for verteporfin.

Risiko for alvorligt synstab

Patienter, som får et alvorligt synstab (svarende til 4 linjer eller mere) indenfor en uge efter behandling, bør ikke behandles igen, i det mindste ikke før synet er som før behandlingen, og den mulige risk/benefit af efterfølgende behandling er overvejet nøje af den behandlende læge.

Ekstravasation af infusionsvæsken, opløsningen

Ekstravasation af Visudyne, specielt hvis det affekterede areal bliver udsat for lys, kan forårsage stærk smerte, inflammation, ødem, blæredannelse eller misfarvning på injektionsstedet, som kan kræve smertebehandling. Yderligere er lokal (hud) nekrose på injektionsstedet efter ekstravasation blevet rapporteret. Hvis der sker ekstravasation bør infusionen straks standses. Det afficerede område skal beskyttes omhyggeligt mod kraftigt direkte lys indtil hævelse og misfarvning er forsvundet, og der bør anbringes et koldt kompres på injektionsstedet. For at forhindre ekstravasation bør det sikres at infusionen løber frit inden infusion af Visudyne påbegyndes. Infusionen bør overvåges, og man bør benytte den størst mulige armvene, helst vena intermedia cubiti. Små vener på håndryggen bør undgås.

Overfølsomhedsreaktioner

Brystsmerte, vasovagale anfald og overfølsomhedsreaktioner relateret til infusion af Visudyne er blevet rapporteret. Både vasovagale anfald og overfølsomhedsreaktioner ledsages af generelle symptomer som synkope, svedudbrud, svimmelhed, udslæt, dyspnø, ansigtsrødme og ændring af blodtryk og hjerterytme. I sjældne tilfælde kan disse reaktioner være alvorlige, og de kan potentielt omfatte krampeanfald. Patienterne bør være under tæt medicinsk overvågning under Visudyneinfusionen.

Tilfælde af anafylaktiske reaktioner er blevet observeret hos patienter som fik Visudyne. Administration af Visudyne skal straks seponeres, hvis anafylaktiske- eller alvorlige allergiske reaktioner forekommer under eller efter infusion og passende behandling skal initieres.

Anæstesi

Der eksisterer ingen data vedrørende brug af Visudyne hos anæsteserede patienter. Hos sederede eller bedøvede grise forårsagede en bolusinjektion af Visudyne givet under anæstesi alvorlige hæmodynamiske virkninger herunder dødsfald, i en dosis der var signifikant højere end den, der er anbefalet til mennesker. Disse reaktioner er sandsynligvis et resultat af komplement aktivering. Præmedicinering med diphenhydramin mindsker disse virkninger, hvilket indikerer at histamin kan spille en rolle i denne proces. Sådanne reaktioner er ikke observeret hos vågne grise, andre dyr eller hos mennesker. *In vitro* har verteporfin forårsaget et lavt niveau af komplementaktivering i humant blod ved koncentrationer, der var 5 gange den forventede maksimale plasmakoncentration hos behandlede patienter. Der er ikke rapporteret klinisk relevant komplementaktivering i kliniske forsøg,

men der er under bivirkningsovervågningen efter markedsføring rapporteret om anafylaktiske reaktioner. Patienterne bør være under tæt medicinsk overvågning under infusionen af Visudyne, og der bør iagttages forsigtighed, hvis det overvejes at foretage behandling med Visudyne under generel anæstesi.

Andet

Visudyne indeholder små mængder af butyleret hydroxytoluen (E321), som kan irritere øjnene, huden og slimhinderne. Ved direkte kontakt med lægemidlet skal der skylles meget grundigt med vand.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier hos mennesker.

Andre fotosensibiliserende midler

Det er muligt at samtidig brug af andre fotosensibiliserende lægemidler (f.eks. tetracycliner, sulfonamider, phenothiaziner, sulfonfylurinstof, hypoglykæmiske præparater, tiaziddiuretika og griseofulvin) kan forøge potentialet for lysfølsomhedsreaktioner. Forsigtighed bør derfor udvises ved anvendelse af Visudyne samtidig med andre fotosensibiliserende lægemidler (se "Fotosensitivitet og udsættelse for lys" under pkt. 4.4).

Midler som øger verteporfin-optagelsen i det vaskulære endotel

Midler såsom calciumantagonister og polymyxin B samt strålebehandling ændrer det vaskulære endotel. Baseret på teoretiske data og til trods for manglende evidens kan disse midler muligvis medføre øget optagelse af verteporfin i vævet ved samtidig brug.

Midler som neutraliserer frie radikaler

Selvom der ikke er nogen klinisk evidens, tyder teoretiske data på, at antioxidant (fx beta-caroten) eller lægemidler, som neutraliserer frie radikaler (fx dimethylsulfoxid (DMSO), formiat, mannitol eller alkohol), kan dæmpe de aktiverede oxygenmolekyler, som genereres af verteporfin. Dette medfører nedsat verteporfin-aktivitet.

Lægemidler som hæmmer blodkar-okklusion

Da verteporfins primære virkningsmekanisme er okklusion af blodkar, er der en teoretisk mulighed for, at midler såsom vasodilatorer og midler, som reducerer koagulation og blodpladeaggregation (fx tromboxan-A₂-hæmmere) kan hæmme virkningen af verteporfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for verteporfin under graviditet. Forsøg på dyr har vist teratogene effekter hos en dyreart (rotter) (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Visudyne bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (kun hvis fordelene opvejer de potentielle risici for fostret).

Amning

Verteporfin og dens divalente syremetabolitter udskilles i human mælk i små mængder. Lægemidlet bør derfor ikke anvendes til ammende mødre, eller amning bør afbrydes i 48 timer efter behandlingen.

Fertilitet

Der er ingen humane fertilitetsdata for verteporfin. I ikke-kliniske undersøgelser, er der hverken observeret forringelse af fertilitet eller genotoksicitet (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans er ukendt. Patienter i den fødedygtige alder bør gøres opmærksom på de manglende fertilitetsdata, og Visudyne bør kun gives efter overvejelse af individuelle risici og fordele.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Efter behandling med Visudyne, kan patienterne få kortvarige synsforstyrrelser, såsom begrænset synsfelt eller nedsat syn, som kan reducere evnen til at køre bil og eller betjene maskiner. Patienter skal undlade bilkørsel eller betjening af maskiner, indtil synet er normaliseret.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkninger var milde til moderate og forbigående. Bivirkningerne, som blev rapporteret hos patienter med patologisk nærsynethed, lignede de bivirkninger, der er rapporteret hos patienter med AMD.

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved Visudyne (verteporfin til infusion) er reaktioner på infusionsstedet (herunder smerter, ødemer, inflammation, ekstravasation, udslæt, blødning, misfarvning), og synsforstyrrelser (inklusive sløret, uklart syn, fotopsi, nedsat synsskarphed og synsfeltsdefekter, herunder skotom og sorte pletter).

Følgende bivirkninger er muligvis relateret til Visudynebehandling. Bivirkningerne er anført efter organklasse og hyppighed ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Immunsystemet	
Almindelig	Overfølsomhed ¹ .
Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion.
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Hyperkolesterolemie.
Nervesystemet	
Almindelig	Synkope, hovedpine, svimmelhed ¹ .
Ikke almindelig	Hyperæstesi.
Ikke kendt	Vasovagale reaktioner ¹ .
Øjne	
Almindelig	Svær nedsat synsskarphed ² , synsforstyrrelser såsom reduceret synsskarphed, sløret, sløret syn, eller fotopsi, defekter i synsfeltet som scotoma, grå eller mørke ringe og sorte pletter.
Ikke almindelig	Nethindeløsning, retinal blødning, blødning i glaslegemet, nethindeødem.
Sjælden	Retinal iskæmi (nedsat gennemblødning i retinale eller koroidale kar).
Ikke kendt	Læsion i retinalt pigmentepitel, maculaødem.
Hjerte	
Ikke kendt	Myokardieinfarkt ³ .
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypertension.

Luftbeje, thorax og mediastinum

Almindelig	Dyspnø ¹ .
------------	-----------------------

Mave-tarm-kanalen

Almindelig	Kvalme.
------------	---------

Hud og subkutane væv

Almindelig	Fotosensibilisering ⁴ .
------------	------------------------------------

Ikke almindelig	Udslæt, urticaria , pruritus ¹ .
-----------------	---

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig	Smerte, ødemer, inflammation og extravasation på infusionsstedet, asteni.
------------	---

Ikke almindelig	Overfølsomhed på infusionsstedet, blødning på infusionsstedet, misfarvning på infusionsstedet, feber, smerte.
-----------------	---

Sjælden	Utilpashed ¹ .
---------	---------------------------

Ikke kendt	Vesikler ved infusionsstedet, nekrose ved injektionsstedet.
------------	---

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Almindelig	Infusionsrelateret brystsmerte ⁵ , infusionsrelateret smerte, fortrinsvis som rygsmerte ^{5, 6} .
------------	--

¹ Vasovagale reaktioner og overfølsomhedsreaktioner relateret til infusion af Visudyne, som i sjældne tilfælde kan være alvorlige, er blevet rapporteret. Generelle symptomer kan inkludere hovedpine, utilpashed, synkope, hyperhydrosis, svimmelhed, udslæt, urticaria, pruritus, dyspnø, ansigtsrødme og ændringer i blodtryk og hjerterytme. I sjældne tilfælde kan disse reaktioner være alvorlige, og de kan potentielt omfatte krampeanfald.

² Der blev inden for 7 dage efter behandlingen observeret svært synstab, svarende til 4 linjer eller mere, hos 2,1% af de verteporfinbehandlede patienter i de placebokontrollerede fase III-undersøgelser og hos mindre end 1% af patienterne i ukontrollerede kliniske forsøg. Denne hændelse forekom fortrinsvis hos patienter udelukkende med okkult CNV (4,9%) eller AMD-patienter med kun en lille andel af klassisk CNV-læsion og blev ikke set hos placebo-behandlede patienter. Hos nogle patienter er der set delvis normalisering af synet.

³ Myokardieinfarkt er blevet rapporteret, især hos patienter med tidligere kardiovaskulære tilfælde, nogle gange inden for 48 timer efter infusionen.

⁴ Lysoverfølsomhedsreaktioner (hos 2,2% af patienterne og ved <1% af Visudyne-behandlingerne) skete i form af solskoldning efter eksponering med sollys normalt inden for 24 timer efter behandlingen med Visudyne. Sådanne reaktioner bør undgås ved omhyggelig efterlevelse af instruktionen om beskyttelse mod lys jf. pkt. 4.4.

⁵ Infusionsrelateret ryg- og brystsmerte, som kan brede sig til andre områder, men ikke begrænset til at inkludere bækkenet, skuldre eller brystkasse.

⁶ Den højere forekomst af rygsmerte under infusion i Visudyne-gruppen var ikke forbundet med tegn på hæmolyse eller allergisk reaktion og forsvandt normalt ved afslutningen af infusionen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

En overdosis af lægemidlet og/eller lys i det behandlede øje kan muligvis resultere i ikke-selektiv manglende perfusion af normale retinale kar med mulighed for alvorlig synsnedsettelse.

Overdosering af lægemidlet kan resultere i forlængelse af perioden for lysfølsomhed. I sådanne tilfælde bør patienten forlænge perioden for beskyttelse af hud og øjne mod direkte sollys og skarp indendørsbelysning proportionalt med den givne overdosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ophthalmologica, antineovaskulære midler, ATC-kode: S01LA01

Virkningsmekanisme

Verteporfin, som også betegnes benzoporphyrin monosyrederivat (BPD-MA), består af en 1:1 blanding af de lige aktive regioisomerer BPD-MA_C og BPD-MA_D. Det bruges som et lysaktiveret lægemiddel (fotosensibiliserende stof).

Den klinisk anbefalede dosis af verteporfin er ikke cytotoxisk i sig selv. Der produceres kun cytotoxiske stoffer, når verteporfin aktiveres af lys i tilstedeværelse af oxygen. Når energi, absorberet af porfyrin, overføres til oxygen, dannes højaktivt kortlivet singlet oxygen. Singlet oxygen forårsager skade på biologiske strukturer, der er indenfor diffusionsradius, førende til lokal vaskulær okklusion, celledøde og under særlige omstændigheder celledød.

PDTs selektivitet ved brug af verteporfin baseres, foruden på den lokaliserede lyseksponering, på selektiv og hurtig optagelse og retention af verteporfin i hurtigt delende celler inklusiv endoteliet i choroidal neovaskulatur.

Klinisk virkning og sikkerhed

Aldersrelateret makula degeneration med fortrinsvis klassisk subfoveal læsion

Visudyne er blevet testet i 2 randomiserede, placebokontrollerede, dobbelt-blinde, multicenterforsøg (BPD OCR 002 A og B eller Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy [TAP]). I alt 609 patienter blev inkluderet (402 på Visudyne og 207 på placebo).

Formålet var at vise langtidseffekt og sikkerhed af fotodynamisk behandling med verteporfin med hensyn til begrænsning i synstab hos patienter med subfoveal choroidal neovaskularisation på grund af aldersrelateret makuladegeneration.

Det primære effektkriterie var responderratio, defineret som andelen af patienter, som havde mistet mindre end 15 bogstaver (svarende til 3 linjer målt med ETDRS kort) efter 12 måneder relateret til basistidspunkt.

Der var følgende inklusionskriterier: Ældre end 50 år, forekomst af CNV sekundært til AMD, forekomst af klassisk komponent af læsion i CNV (defineret som et velafgrænset område set ved fluorescensangiografi), CNV lokaliseret subfovealt (involverende det geometriske centrum af den avaskulære zone i fovea), arealet af klassisk plus + okkult CNV $\geq 50\%$ af læsionens totale overflade, største lineære dimension af hele læsionen ≤ 9 Macular Photocoagulation (MPS) disc area, og bedst korregeret syn mellem 34 og 73 bogstaver ($\sim$ ca 20/40 og 20/200) i det behandlede øje. Tilstedeværelse af okkult CNV læsion (ikke velafgrænset fluorescens på angiogrammet) var tilladt.

Resultatet efter 12 måneder viser signifikant bedre effekt af Visudyne end af placebo med hensyn til den andel af patienterne, der har responderet på behandlingen. Forsøgene viste en forskel på 15% mellem de behandlede grupper (61% for Visudynebehandlede mod 46% af de placebo-behandlede patienter, $p < 0,001$, ITT analyse). Denne 15% difference mellem de behandlede grupper blev bekræftet efter 24 måneder (53% for Visudyne mod 38% for placebo, $p < 0,001$).

Der observeredes større behandlingseffekt i undergruppen af patienter med fortrinsvis klassisk CNV læsion (N=243; Visudyne 159 og placebo 84). Efter 12 måneder sås hos disse patienter en difference på 28% mellem behandlingsgrupperne (67% i gruppen af patienter behandlet med Visudyne mod 39%

for placebobehandlede, $p < 0,001$); Samme forskel sås efter 24 måneders behandling (59% mod 31%, $p < 0,001$).

Angående TAP-ekstensjonsforsøget:

Hos patienter som blev fulgt fra måned 24 og frem, i et ukontrolleret, åbent/ublandet forsøg, hvor Visudynebehandling blev givet ved behov, tyder udvidet langtidsdata på at 24-måneders resultater for synet er vedvarende for op til 60 måneder.

I TAP-forsøget ved samtlige læsionstyper, var det årlige antal af gennemsnitlige behandlinger 3,5 i det første år efter diagnostisering, 2,4 i det andet år for den placebokontrolleret fase, 1,3 i det tredje år, 0,4 i det fjerde år og 0,1 i det femte år ved den åbne/ublandede ekstensionsfase.

Ingen yderligere sikkerhedsproblemer blev konstateret.

Aldersrelateret makula degeneration med okkult læsion uden klassisk komponent

Fordelen ved at give lægemidlet til personer med aldersrelateret makuladegeneration (AMD) med okkult subfoveal choroidal neovaskularisation med dokumenteret nylig eller pågående sygdomsforværring er ikke blevet tydeligt påvist.

Der er udført to randomiserede dobbelt-blind, placebokontrollerede multicenterforsøgene af 24 måneders varighed (BPD OCR 003 AMD eller Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD [VIP-AMD] og BPD OCR 013 eller Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization [VIO]) hos patienter med AMD karakteriseret ved okkult subfoveal CNV uden klassisk komponent.

VIO-forsøget omfattede patienter med okkult, ikke klassisk, subfoveal CNV med en synsskarphed på 73-34 bogstaver (20/40-20/200), og patienter med læsioner >4 MPS diskområder skulle have en *baseline* ved synsskarphed <65 bogstaver ($<20/50$). 364 patienter (244 verteporfin, 120 placebo) deltog i dette forsøg. Den primære effektparameter var den samme som i TAP (se ovenfor), med et ekstra defineret endepunkt efter 24 måneder. En anden effektparameter var også defineret; andel af patienter, som mistede mindre end 30 bogstaver (tilsvarende 6 linjer) i synsskarphed efter 12 og 24 måneder i forhold til *baseline*. Forsøget viste ingen statistisk signifikante resultater for den primære effektparameter efter 12 måneder (15-bogstaver responsfrekvens 62,7% mod 55,0%, $p=0,150$; 30-bogstaver responsfrekvens 84,0% mod 83,3%, $p=0,868$) eller efter 24 måneder (15-bogstaver responsfrekvens 53,3% mod 47,5%, $p=0,300$; 30-bogstaver responsfrekvens 77,5% mod 75,0%, $p=0,602$). En højere procentdel af de patienter, som modtog Visudyne sammenlignet med dem som fik placebo, oplevede bivirkninger (88,1% versus 81,7%), associerede bivirkninger (23,0% versus 7,5%), og hændelser som førte til seponering (11,9% versus 3,3%) og hændelser som medførte døden ($n=10$ [4,1%] versus $n=1$ [0,8%]). Ingen dødsfald blev anset for at være behandlingsrelateret.

VIP-AMD-forsøgene omfattede patienter med okkult, ikke klassisk subfoveal CNV med en synsskarphed på >50 bogstaver (20/100). Dette forsøg inkluderede også patienter med klassisk CNV med en synsskarphed på >70 bogstaver (20/40). Der var inkluderet 339 patienter i dette forsøg (225 på verteporfin og 114 på placebo). Effektparametre var de samme som for TAP og VIO (se ovenfor) med yderligere et endepunkt ved 24 måneder. Efter 12 måneder var der ingen statistisk signifikant forskel på hvad angår det primære effektkriterium (responderratio 49,3% versus 45,6%, $p=0,517$). Efter 24 måneder sås en statistisk signifikant forskel på 12,9% til fordel for Visudyne sammenlignet med placebo (46,2% mod 33,3%, $p=0,023$). For en gruppe af patienter med okkult uden klassisk komponent ($n=258$) var der en statistisk signifikant forskel på 13,7% til fordel for Visudyne sammenlignet med placebo (45,2% versus 31,5%, $p=0,032$). En højere procentdel af patienterne som fik Visudyne sammenlignet med dem som fik placebo, oplevede bivirkninger (89,3% versus 82,5%), associerede bivirkninger (42,7% versus 18,4%) og hændelser som førte til seponering (6,2% versus 0,9%). En lavere procentdel af patienterne, som fik Visudyne, oplevede hændelser, som medførte døden ($n=4$ [1,8%] versus $n=3$ [2,6%]). Ingen dødsfald blev anset for at være relateret til behandlingen.

Patologisk myopi

Der er udført en dobbelt-maskeret, placebokontrolleret, randomiseret, multicenter, klinisk undersøgelse (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) hos patienter med subfoveal choroidal neovaskularisation forårsaget af patologisk myopi. Der blev inkluderet ialt 120 patienter i afprøvningen (81 Visudyne, 39 placebo). Dosering og genbehandlingsregime var det samme som for AMD afprøvningerne.

Efter 12 måneders behandling var der størst effekt af Visudyne med hensyn til det primære effektmål (andel af patienter som mister mindre end 3 linjer i synsstyrke) – 86% i Visudynegruppen mod 67% i placebogruppen, $p=0,011$. Andelen af patienter som mistede mindre end 1,5 linje var 72% i Visudynegruppen mod 44% i placebogruppen, ($p=0,003$).

Efter 24 måneder havde 79% af patienterne i Visudynegruppen mistet mindre end 3 linjer mod 72% i placebogruppen ($p=0,38$). Andelen af patienter som mistede mindre end 1,5 linje var 64% i Visudynegruppen og 49% i den placebobehandlede gruppe ($p=0,106$).

Dette antyder, at den kliniske fordel måske mindskes med tiden.

Angående VIP-PM ekstensionsforsøget:

Hos patienter som blev fulgt fra måned 24 og frem, i et ukontrolleret, åbent/ublandet forsøg, hvor Visudynebehandling blev givet ved behov, tyder udvidet langtidsdata på at 24-måneders resultater for synet er vedvarende for op til 60 måneder.

I VIP-PM-forsøget ved patologisk myopi, var det årlige antal af gennemsnitlige behandlinger 3,5 i det første år efter diagnosticering, 1,8 i det andet år for den placebokontrolleret fase, 0,4 i det tredje år, 0,2 i det fjerde år og 0,1 i det femte år ved den åbne/ublandede ekstensionsfase.

Ingen yderligere sikkerhedsproblemer blev konstateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De to regioisomerer af verteporfin udviser samme farmakokinetiske egenskaber med hensyn til distribution og elimination. Set fra et farmakokinetisk perspektiv anses begge isomerer derfor som værende verteporfin i sin helhed.

Fordeling

C_{max} er efter 10-minutters infusion af hhv. 6 og 12 mg/m² legemsoverflade i målgruppen af patienter ca. 1,5 og 3,5 µg/ml. Et distributionsvolumen på omkring 0,60 l/kg ved *steady state* og en clearance på omkring 101 ml/time/kg er blevet rapporteret efter en 10-minutters infusion i doseringsintervaller 3-14 mg/m². Den maksimale inter-individuelle forskel i plasmakoncentrationer ved C_{max} (umiddelbart efter afslutning af infusion) og på tidspunktet for lysbehandling var af en størrelsesorden 2 for hver af de administrerede Verteporfin doser.

I humant fuldblod findes 90% af verteporfin i plasma og 10% i blodlegemerne. I blodlegemerne var kun en lille del membranbundet. I humant plasma er 90% bundet til plasmalipoproteiner, og ca. 6% er bundet til albumin.

Biotransformation

Estergruppen af verteporfin hydrolyseres via plasma og leveresteraser, førende til dannelse af benzoporphyrin disyrederivat (BPD-DA). BPD-DA er også et fotosensibiliserende stof men den systemiske eksponering er lav (5-10% af verteporfineksponeringen indikerende at det meste af den aktive substans udskilles uændret). *In vitro* forsøg viste ingen signifikant involvering af oxidativ metabolisme med cytochrom P450 enzymer.

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid i plasma varierede fra 5-6 timer for verteporfin.

Den samlede udskillelse af verteporfin og BPD-DA i human urin var mindre end 1% indikerende biliær ekskretion.

Linearitet/non-linearitet

Eksponeringsgraden og den maksimale plasmakoncentration er proportional med dosis i intervallet 6 til 20 mg/m².

Særlige populationer

Ældre (i alderen 65 år eller derover)

Selvom de gennemsnitlige plasma-C_{max}- og AUC-værdier er højere hos ældre verteporfin-behandlede patienter end hos unge raske frivillige eller unge patienter, anses disse forskelle ikke for at være klinisk signifikante.

Nedsat leverfunktion

I et studie med patienter med let nedsat leverfunktion (defineret som to unormale leverfunktionsværdier ved inkluderingen) var AUC og C_{max} ikke signifikant forskellige fra kontrolgruppen. Halveringstiden var dog øget med omkring 20%.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen studier, hvor verteporfins farmakokinetik undersøges hos patienter med nedsat nyrefunktion. Den renale udskillelse af verteporfin og dets metabolit er minimal (<1% af verteporfin-dosis). Derfor er det usandsynligt, at der vil ses klinisk signifikante ændringer i eksponeringen for verteporfin hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Etniske grupper/racer

Verteporfins farmakokinetik er rapporteret til at være ens hos raske, mandlige kaukasere og japanere efter en dosis på 6 mg/m² indgivet som en 10-minutters infusion.

Kønsforskelle

Ved den anbefalede dosis påvirkes de farmakokinetiske parametre ikke signifikant af kønnet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitet ved enkelt- og gentaget dosis

Verteporfins akutte og lysafhængige toksicitet blev karakteriseret ved dosisafhængige, lokale skader i det dybtliggende væv som en konsekvens af den farmakologiske effekt af PDT med verteporfin. Den toksicitet, som blev observeret efter flere doser af verteporfin uden lys, var hovedsageligt knyttet til påvirkninger af det hæmatopoietiske system. Omfanget og sværhedsgraden af disse påvirkninger var konsistente i alle studier og afhang af lægemiddeldosis og doseringsvarighed.

Oftalmisk toksicitet

Graden af okulær toksicitet, særligt vedrørende retina/choroidea, hos raske kaniner og aber korrelerede med lægemiddeldosis, lysdosis og varigheden af lysbehandling. Et retinalt toksicitetsstudie med raske hunde, der fik verteporfin intravenøst og blev udsat for normalt lys i øjet, viste ingen behandlingsrelateret okulær toksicitet.

Reproduktionstoksicitet

Hos gravide rotter blev intravenøse doser af verteporfin på 10 mg/kg/døgn (ca. 40 gange human

eksponering ved 6 mg/m² baseret på AUC_{inf} hos hunrotter) associeret med en øget forekomst af anoftalmi/mikroftalmi, og doser på 25 mg/kg/døgn (ca. 125 gange human eksponering ved 6 mg/m² baseret på AUC_{inf} hos hunrotter) blev associeret med en øget forekomst af bølgede ribben og anoftalmi/mikroftalmi. Der blev ikke påvist teratogen virkning hos kaniner ved doser på op til 10 mg/kg/døgn (ca. 20 gange human eksponering ved 6 mg/m² baseret på legemsoverfladeareal).

Der er ikke observeret påvirkning af fertiliteten hos han- og hunrotter efter intravenøse verteporfin-doser på op til 10 mg/kg/døgn (ca. 60 og 40 gange den humane eksponering ved 6 mg/m² baseret på AUC_{inf} hos henholdsvis han- og hunrotter).

Karcinogenicitet

Der er ikke udført studier, der vurderer verteporfins karcinogene potentiale.

Mutagenicitet

Verteporfin var ikke genotoksisk hverken sammen med eller uden lys i de sædvanlige genotoksicitetstest. Fotodynamisk terapi (PDT) inducerer imidlertid dannelsen af aktiverede oxygenmolekyler og er rapporteret at resultere i ødelæggelse af DNA, herunder brud på DNA-streng, alkali-labile områder, DNA-nedbrydelse og DNA-protein-krydskobling, som kan resultere i kromosomale afvigelser, søster-kromatid-udveksling (SCE) og mutationer. Det er uvist, hvorvidt potentialet for DNA-skade med PDT-midler kan overføres til human risiko.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Laktosemonohydrat
Ægphosphatidylglycerol
Dimyristoylphosphatidylcholin
Ascorbylpalmitat
Butyleret hydroxytoluen (E321)

6.2 Uforlideligheder

Visudyne udfældes i natriumchloridinfusionsvæsker. Brug derfor ikke standard natriumchloridinfusionsvæsker eller andre parenterale opløsninger.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid i forseglet hætteglas

4 år

Opbevaringstid efter rekonstituering og fortynding

Kemiske og fysiske in-use stabilitetstest er blevet påvist for 4 timer ved 25°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør lægemidlet anvendes med det samme. Anvendes infusionsvæsken ikke straks, har brugeren ansvar for opbevaringsbetingelser og holdbarhedstid, som ikke bør overskride 4 timer, opbevaret under 25°C og beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 mg pulver til infusionsvæske, opløsning, i engangshætteglas (type I), forseglet med brombutylgummiprop og aluminiumshætte til at tage af.

Pakningen indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstituér Visudyne i 7,0 ml vand til injektionsvæsker. Herved opnås 7,5 ml opløsning indeholdende 2 mg/ml. Rekonstitueret Visudyne er en uigennemsigtig mørkegrøn opløsning. Det anbefales at rekonstitueret Visudyne inspiceres visuelt for partikler og misfarvning umiddelbart før anvendelse. Udtag den mængde Visudyneinfusionsvæske, der er nødvendig for en dosering på 6 mg/m² legemsoverflade (se pkt. 4.2) og fortynd den med glucose 50 mg/ml (5%) infusionsvæske, opløsning, til et endeligt volumen på 30 ml. Anvend ikke natriumchloridopløsning (se pkt. 6.2). Brug af infusionsfilter med hydrofil membran (såsom polyethersulfon) med en porestørrelse af mindst 1,2 µm anbefales.

Hætteglasset og ethvert overskud af den rekonstituerede opløsning bør kasseres efter endt brug.

Hvis materialet spildes, skal det tørres op med en fugtig klud. Øjen- og hudkontakt bør undgås. Brug af gummihandsker og øjenbeskyttelse anbefales. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/140/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juli 2000
Dato for seneste fornyelse: 05. maj 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Visudyne findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Delpharm Huningue S.A.S.
26 rue de la Chapelle
68330 Huningue
Frankrig

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Visudyne 15 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
verteporfin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 15 mg verteporfin. Efter rekonstitution indeholder 1 ml infusionsvæske 2 mg verteporfin. 7,5 ml rekonstitueret infusionsvæske indeholder 15 mg verteporfin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat, dimyristoylphosphatidylcholin, ægphosphatidylglycerol, ascorbylpalmitat, butylhydroxytoluen (E321).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke opløses i natriumchloridinfusionsvæske.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Holdbarhed efter rekonstitution og fortyndning: Se indlægsseddel.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Hætteglasset og ethvert overskud af den rekonstituerede infusionsvæske skal kasseres efter endt brug i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/140/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D -STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Visudyne 15 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
verteporfin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Hvert hætteglas indeholder 15 mg verteporfin

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Visudyne 15 mg pulver til infusionsvæske, opløsning verteporfin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Visudyne
3. Sådan anvendes Visudyne
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Visudyne

Visudyne indeholder det aktive stof verteporfin, som aktiveres af laserlys i en behandling som kaldes fotodynamisk terapi. Når du får en infusion af Visudyne, fordeles lægemidlet i din krop via blodårerne, herunder blodkarrene bagerst i øjet. Når øjet belyses med laserlys, bliver Visudyne aktiveret.

Hvad bruges Visudyne til

Visudyne bruges til behandling af den våde form af aldersrelateret makuladegeneration og patologisk nærsynethed.

Disse sygdomme fører til synstab. Synstab skyldes nye blodkar (choroidal neovaskularisering), der beskadiger nethinden (den lysfølsomme membran bagerst i øjet). Der findes to former for choroidal neovaskularisering: Klassisk og okkult.

Visudyne bruges overvejende til behandling af den klassiske choroidale neovaskularisering hos voksne med aldersrelateret makuladegeneration, og også til behandling af alle typer for choroidal neovaskularisering hos voksne med patologisk nærsynethed.

2. Det skal du vide, før du får Visudyne

Du bør ikke få Visudyne

- hvis du er **allergisk** over for verteporfin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Visudyne (angivet i punkt 6).
- hvis du lider af **porfyri** (en sjælden stofskiftelidelse, som kan øge følsomheden over for lys).
- hvis du har en hvilken som helst alvorlig **leversygdom**.

Fortæl det til din læge, hvis noget af det ovenstående passer på dig. I givet fald må du ikke få Visudyne.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Visudyne

- **Hvis du oplever nogle infusions-relaterede problemer eller symptomer under eller efter behandlingen** såsom brystmerter, svedudbrud, svimmelhed, udslæt, åndenød, ansigtsrødme, uregelmæssig hjerterytme eller anfald, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejerske. Det kan være, at infusionen skal stoppes, og din tilstand skal behandles omgående. Infusions-relaterede problemer kan også omfatte pludselig bevidstløshed.
- **Hvis du lider af leverproblemer eller blokering af galdegangen**, skal du fortælle det til din læge før behandling med Visudyne.
- **Hvis Visudyne kommer udenfor venen under infusionen**, og især hvis det berørte område udsættes for lys, kan der opstå smerte, hævelse, blærer og misfarvning af huden omkring injektionsstedet. Hvis dette sker, skal infusionen stoppes og huden afkøles med is. Beskyt derefter huden mod lys indtil misfarvningen er forsvundet. Om nødvendigt kan smertestillende lægemiddel anvendes.
- **Du vil være følsom overfor skarpt lys i 48 timer efter infusionen.** Indenfor de 48 timer, undgå at blive udsat for direkte sollys, kraftig indendørsbelysning såsom solarium, halogenlys, operationslys anvendt af læger og tandlæger eller lys fra medicinsk udstyr, f.eks. et pulsoximeter (bruges til at måle iltindholdet i blodet). Hvis du skal være ude i dagslys i denne periode skal du beskytte dine øjne og hud ved at bære mørke solbriller og dækkende tøj. Solcremer yder ingen beskyttelse. Normal indendørsbelysning er sikker.
- **Ophold dig ikke i mørke**, da ophold i normal indendørsbelysning vil medvirke til at Visudyne hurtigere udskilles af kroppen.
- **Hvis du efter behandlingen får øjenproblemer**, såsom synstab skal du kontakte din læge.

Brug af anden medicin sammen med Visudyne

Fortæl altid lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler, da de kan forøge din lysfølsomhed:

- Tetracykliner eller sulfonamider (bruges til at behandle bakterielle infektioner),
- Fenothiazider (bruges til at behandle psykiske lidelser eller kvalme og opkastning),
- Sulfonylurinsyre (bruges til at behandle sukkersyge),
- Lægemidler til at nedsætte blodsukkeret,
- Thiaziddiuretika (bruges til at nedsætte højt blodtryk),
- Griseofulvin (bruges til at behandle svampeinfektion),
- Calciumantagonister (bruges til at behandle forhøjet blodtryk, hjertekrampe (angina) og unormal hjerterytme),
- Antioxidanter såsom beta-caroten eller lægemidler, som kan fjerne eller inaktivere frie radikaler (såsom dimethylsulfoxid (DMSO), formiat, mannitol og alkohol),
- Vasodilatorer (bruges til at udvide blodkarrene ved afslapning af den glatte muskulatur),
- Eller hvis du får strålebehandling.

Graviditet og amning

- Der er meget lidt erfaring med Visudyne-behandling til gravide kvinder. Hvis du er gravid, har mistanke om du er gravid eller planlægger at blive gravid, er det vigtigt, at du informerer din læge. Visudyne bør kun anvendes, såfremt lægen vurderer, at det er absolut nødvendigt.
- Verteporfin udskilles i små mængder i modermælk. Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Visudyne. Det anbefales, at du ikke ammer i 48 timer efter en behandling med Visudyne.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter behandling med Visudyne, kan du få nogle synsproblemer, såsom unormalt eller nedsat syn, som kan være forbigående. Forekommer dette, må du ikke køre bil, arbejde med værktøj eller maskiner, før dit syn er blevet bedre.

Visudyne indeholder små mængder af butylhydroxytoluen (E321)

Dette indholdsstof virker irriterende på øjne, hud og slimhinder. **Hvis du kommer i direkte kontakt med Visudyne, skal du sørge for at skylle grundigt efter med vand.**

3. Sådan anvendes Visudyne

Behandling med Visudyne er en to-trins-proces.

- Først tilberedes infusionsopløsningen med Visudyne af din læge eller apotek. Opløsningen vil blive givet af lægen eller sygeplejerskeren i et drop i en vene (intravenøs infusion).
- Dernæst skal Visudyne aktiveres i øjet 15 minutter efter, at infusionen er begyndt. Din læge vil sætte en speciel kontaktlinse på dit øje og foretage behandlingen med en speciel laser. Det tager 83 sekunder at give den laserdosis, som kræves for at aktivere Visudyne. Du skal i denne periode følge lægens instruktioner og holde øjet i ro.

Hvis det er nødvendigt, kan behandlingen gentages hver 3. Måned op til 4 gange pr. år.

Brug til børn

Visudyne er en behandling til voksne og er ikke beregnet til børn.

Hvis du får for meget Visudyne

Overdosering af Visudyne kan forlænge tiden, hvor du er lysfølsom, og du kan blive nødt til at følge instruktionerne om beskyttelse i punkt 2 ud over de påkrævede 48 timer. Din læge vil give dig besked.

Overdosering af Visudyne og lys i det behandlede øje kan resultere i alvorlig synsnedsettelse.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- **Øjensygdomme:** Alvorligt synstab (tab af 4 linier eller mere indenfor 7 dage efter behandling), synsforstyrrelser i det behandlede øje, såsom sløret, tåget eller uklart syn, lysglimt, nedsat syn og ændringer i synsfeltet såsom grå eller sorte skygger, blinde eller sorte pletter.
- **Almene symptomer:** Overfølsomhed (allergiske reaktioner), besvimelse, hovedpine, svimmelhed, åndenød.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- **Øjensygdomme:** Nethindeblødning eller blødning i glaslegemet (den klare geleeagtige substans som fylder øjeæblet bag ved linsen), hævelse eller ophobning af væske i nethinden og forskydning af nethinden i det behandlede øje.
- **Bivirkninger på infusionsstedet:** Som med andre typer af infusioner oplever nogle patienter blødning på infusionsstedet, ændringer i hudfarve og overfølsomhed. Hvis du oplever dette, vil du være ekstra lysoverfølsom på hudområdet, indtil den grønne misfarvning forsvinder.
- **Almene symptomer:** udslæt, nældefeber, kløe.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- **Øjensygdomme:** Manglende blodcirkulation til nethinden eller årehinden (øjets vaskulære lag) i det behandlede øje.
- **Almene symptomer:** general utilpashed.

Hyppeghed ikke kendt (hyppeghed kan ikke anslås ud fra tilgængelige data)

- **Øjensygdomme:** Rift i det farvede lag af nethinden, hævelse eller ophobning af væske i makula.
- **Almene symptomer:** Vasovagale reaktioner (besvimelse), svedudbrud, ansigtsrødme eller ændringer i blodtryk. I sjældne tilfælde kan disse vasovagale og overfølsomhedsreaktioner være alvorlige, og de kan muligvis omfatte krampeanfald.
- **Hjerteanfald**, særligt hos patienter med en sygehistorie med hjertesygdom, er blevet rapporteret indenfor 48 timer efter behandling med Visudyne. Hvis du har mistanke om et hjertetilfælde, skal du omgående søge lægehjælp.
- **Lokaliseret dødt hudvæv (nekrose)**

Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, **skal du kontakte din læge med det samme.**

Andre bivirkninger:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- **Bivirkninger på infusionsstedet:** som ved andre injektioner oplever nogle patienter smerte, hævelse, irritation og sivning af væske fra infusionsstedet.
- **Almene symptomer:** kvalme, reaktioner som ligner solskoldning, træthed, infusionsrelaterede reaktioner, først og fremmest brystsmarter eller rygsmerter, samt forhøjet kolesterol.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- **Almene symptomer:** smerte, forhøjet blodtryk, øget følsomhed, feber.

Ikke kendt (kan ikke anslås ud fra tilgængelige data)

- **Bivirkninger på infusionsstedet:** som ved andre injektioner får nogle patienter blæredannelse.
- **Almene symptomer:** ændringer i hjerterytmen (puls), infusionsrelaterede reaktioner, som kan stråle til andre steder, bl.a. men ikke begrænset til bækkenet, skuldrene eller brystkassen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Prøver har vist at den færdige infusionsvæske er kemisk/fysisk stabil i op til 4 timer ved 25°C. Set fra en mikrobiologisk synsvinkel bør lægemidlet anvendes straks. Anvendes infusionsvæsken ikke straks, har brugeren ansvar for opbevaringsbetingelser og holdbarhedstid, som ikke bør overskride 4 timer, opbevaret under 25°C og beskyttet mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Visudyne indeholder:

- Aktivt stof: verteporfin. Hvert hætteglas indeholder 15 mg verteporfin. Efter rekonstitution indeholder 1 ml 2 mg verteporfin. 7,5 ml rekonstitueret infusionsvæske indeholder 15 mg verteporfin.
- Øvrige indholdsstoffer: dimyristoyl phosphatidylcholin, ægphosphatidylglycerol, ascorbylpalmitat, butylhydroxytoluen (E321) og laktosemonohydrat.

Udseende og pakningsstørrelser

Visudyne leveres som et mørkegrønt til sort pulver i et klart hætteglas. Pulveret rekonstitueres i vand umiddelbart før brug og danner en uigennemsigtig mørkegrøn opløsning.

Visudyne forhandles i pakninger indeholdende 1 hætteglas med pulver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

Fremstiller

Delpharm Huningue S.A.S.
26 rue de la Chapelle
68330 Huningue
Frankrig

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Rekonstituer Visudyne i 7,0 ml vand til injektionsvæsker. Herved opnås 7,5 ml opløsning indeholdende 2 mg/ml. Rekonstitueret Visudyne er en uigennemsigtig mørkegrøn opløsning. Det anbefales, at rekonstitueret Visudyne inspiceres visuelt for partikler og misfarvning umiddelbart før anvendelse. For at få en dosis på 6 mg/m² legemsoverflade (den anbefalede behandlingsdosis) fortyndes den nødvendige mængde Visudyneinfusionsvæske med glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%) til et endeligt volumen på 30 ml. Anvend ikke natriumchloridinfusionsvæske. Brug af infusionsfilter med hydrofil membran (såsom polyethersulfon) med en porestørrelse af mindst 1,2 µm anbefales.

Opbevaringsbetingelser, se punkt 5 i denne indlægsseddel.

Hætteglasset og ethvert overskud af den rekonstituerede infusionsvæske skal kasseres efter endt brug.

Hvis materialet spildes, skal det tørres op med en fugtig klud. Øjen- og hudkontakt bør undgås. Brug af gummihandsker og øjenbeskyttelse anbefales. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.