

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Visudyne 15 mg innrennslisstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur verteporfin 15 mg.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml 2 mg af verteporfini. Eftir blöndun innihalda 7,5 ml af lausninni 15 mg af verteporfini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Dökkgrænt til svart þurrefni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Visudyne er ætlað til meðferðar hjá

- fullorðnum sjúklingum með vota (exudative) aldurstengda hrörnun í augnbotnum (AMD) með mest áberandi klassíska nýæðamyndun í æðu undir miðgróf sjónu (CNV) eða
- fullorðnum sjúklingum með nýæðamyndun í æðu undir miðgróf sjónu, sem afleiðingu af nærsýni með sjúkdómsbreytingum í augnbotni (subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis augnlæknar sem hafa reynslu í meðferð sjúklinga með aldurstengda hrörnun í augnbotnum eða nærsýni með sjúkdómsbreytingum í augnbotni eiga að veita meðferð með Visudyne.

Skammtar

Fullorðnir, þar með talið aldraðir (≥ 65 ára)

Ljóshrifameðferð með Visudyne fer fram í tveimur skrefum:

Fyrra skrefið er 10 mínútna innrennsli Visudyne í bláæð í skammtinum 6 mg/m² líkamsyfirborðs, þynnt í 30 ml innrennslislausn (sjá kafla 6.6).

Síðara skrefið er ljósvirkjun Visudyne 15 mínútum eftir að innrennsli hefst (sjá kaflann „Lyfjagjöf“).

Leggja á nýtt mat á sjúklinga á 3 mánaða fresti. Ef um endurtekinn nýæðaleka úr æðu er að ræða, má veita meðferð með Visudyne allt að 4 sinnum á ári.

Meðhöndlun hins augans með Visudyne

Ekki liggja fyrir nein klínísk gögn sem styðja samhliða meðferð á hinu auganu. Ef meðferð fyrir hitt augað er hins vegar talin nauðsynleg, skal setja ljós á það auga strax eftir að fyrra augað hefur verið lýst upp og ekki síðar en 20 mínútum eftir að innrennsli hófst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Áður en meðferð með Visudyne er hafin hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi eða gallteppu, skal ígrunda það vandlega. Engin reynsla er af meðferð hjá þessum sjúklingum. Vegna þess að verteporfin skilst einkum út með galli (um lifur) er hugsanlegt að útsetning fyrir verteporfini aukist. Útsetning fyrir verteporfini er ekki marktækt aukin hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá „Umbrot“ og „Brotthvarf“ í kafla 5.2) og ekki er þörf á að breyta skömmtum.

Ekki má nota Visudyne hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Notkun Visudyne hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjafræðilegir eiginleikar benda þó ekki til þess að nauðsynlegt sé að breyta skömmtum (sjá „Umbrot“ og „Brotthvarf“ í kafla 5.2)

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Visudyne hjá börnum. Visudyne er ekki ætlað til meðferðar hjá þessum sjúklingahópi.

Lyfjagjöf

Lyfið er eingöngu ætlað til innrennslis í bláæð.

Til að ljósvirkja Visudyne er notaður díóðuleysir sem gefur frá sér hitalítið, rautt ljós (bylgjulengd $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$) sem beint er í gegnum raufarsmásjá með ljósþráðatæki og viðeigandi snertilinsu. Við ráðlagðan ljósstyrk 600 mW/cm^2 tekur 83 sekúndur að skila nægilegum ljósskammti sem er 50 J/cm^2 .

Mesta þvermál nýæðaskemmdar í æðu er metið með flúrskímandi æðamynd og augnbotnamynd. Mælt er með augnbotnamyndavélum sem stækka á bilinu 2,4-2,6. Ljósbletturinn á að ná yfir allar nýæðar, allt blóð og/eða þau svæði þar sem flúrskímun er skyggð. Til að tryggja meðferð skemmda sem ekki eru greinilega afmarkaðar, skal bæta við $500 \mu\text{m}$ bili umhverfis sjáanlegu skemmdina. Neflægur jaðar ljósblettisins verður að vera hið minnsta $200 \mu\text{m}$ frá gagnaugalægri brún sjóntaugardoppu (optic disc). Hámarksstærð ljósblettis í fyrstu meðferð í klínískum rannsóknum var $6.400 \mu\text{m}$. Til meðferðar á skemmdum sem eru stærri en hámarksstærð ljósblettisins á að beina ljósinu á mesta mögulega flatarmál virkrar skemmdar.

Mikilvægt er að fylgja framangreindum leiðbeiningum til að tryggja hámarksárangur meðferðar.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má heldur nota Visudyne handa sjúklingum með porfyrinvillu eða handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá „Skert lifrarstarfsemi“ í kafla 4.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ljósnaemi og útsetning fyrir ljósi

Sjúklingar sem fá Visudyne verða næmir fyrir ljósi í 48 klst. eftir innrennslíð. Þann tíma eiga sjúklingar að forðast að húð, augu eða aðrir líkamshlutar verði fyrir óvörðu sólarljósi eða bjartri innan-hússlýsingu eins og á sólbaðsstofum, skærri halogenlýsingu eða öflugri lýsingu á skurðstofum eða tannlæknastofum. Einnig skal forðast langvarandi útsetningu fyrir ljósi frá ljósgjöfum sem eru

lækningatæki, t.d. ljósgjafar til mælinga á súrefnismettun blóðrauða (pulse oximeters), í 48 klst. eftir notkun Visudyne.

Ef sjúklingar þurfa að fara út í dagsljós fyrstu 48 klst. eftir meðferðina, verða þeir að verja húð og augu með því að klæðast hlífðarfötum og hafa dökk sólgleraugu. UV sólvörn veitir ekki vörn gegn ljósnæmi.

Venjuleg innanhússlýsing er skaðlaus. Sjúklingar eiga ekki að vera í myrkri og þeir skulu hvattir til að verja ekki húðina gegn venjulegri innanhússlýsingu því hún flýtir fyrir brotthvarfi lyfsins um húð með ferli sem kallað er ljósbleiking (photobleaching).

Notkun hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi eða gallteppu

Áður en meðferð með Visudyne hefst hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi eða gallteppu, skal ígrunda slíkt vandlega því ekki liggur fyrir nein reynsla varðandi þessa sjúklinga. Vegna þess að verteporfin skilst einkum út með galli (um lifur) er hugsanlegt að útsetning fyrir verteporfini aukist.

Hætta á verulegri sjónskerðingu

Sjúklingar sem verða fyrir verulegri sjónskerðingu (sem jafngildir 4 línur eða meira) innan einnar viku frá meðferð ættu ekki að fá meðferð aftur, að minnsta kosti ekki fyrr en sjónin er að nýju orðin eins og hún var fyrir meðferðina og lækningin sem sér um meðferðina hefur íhugað vandlega hugsanlegan ávinning og áhættu við frekari meðferð.

Lausn til innrennslis berst út úr æð

Ef Visudyne berst út úr æð, einkum ef svæðið sem um ræðir er útsett fyrir ljósi, getur það valdið miklum sársauka, bólgu, þrota, blöðrumyndun eða mislitun á stungustað. Þurft getur verkjalyfja meðferð til að stilla verkina. Einnig hefur verið greint frá staðbundnu drepri (í húð) á stungustað í kjölfar þess að lyfið berst út úr æð. Berist Visudyne út úr æð skal tafarlaust stöðva innrennslid. Verja á viðkomandi svæði vandlega fyrir miklu, óvörðu ljósi þar til þroti og mislitun eru horfin og setja á kaldar þrýstiumbúðir á stungustað. Til að komast hjá að Visudyne berist út úr æð á að setja upp bláæðarlegg með frjálsu flæði áður en innrennslis Visudyne hefst og fylgjast skal með leggnum. Nota á stærstu bláæð sem unnt er í handlegg, helst framhandlegg, til innrennslis og forðast skal litlar æðar á handarbaki.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá brjóstverk, æða- og skreyjtaugarviðbrögðum (vasovagal reactions) og ofnæmisviðbrögðum sem tengjast Visudyne innrennslis. Bæði æða- og skreyjtaugarviðbrögð og ofnæmisviðbrögð tengjast almennum einkennum eins og yfirliði, aukinni svitamyndun, sundli, útbrotum, mæði, roða og breytingum á blóðþrýstingi og hjartslætti. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið alvarleg og þeim hugsanlega fylgt krampar. Sjúklingar eiga að vera undir nánu lækniseftirliti meðan á innrennslis Visudyne stendur.

Fram hafa komið tilvik bráðaofnæmis hjá sjúklingum sem fengu Visudyne. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram meðan á innrennslis stendur, skal hætta gjöf Visudyne tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Svæfing

Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um notkun Visudyne handa sjúklingum undir svæfingu. Hjá svínum sem fengu slævandi meðferð eða svæfingu hafði skammtur af Visudyne, marktækt stærri en ráðlagður skammtur handa sjúklingum, gefinn með inndælingu (bolus), í för með sér alvarleg blóðaflræðileg áhrif, þar með talið dauða, hugsanlega vegna virkjunar mögnuða (complementa). Við forgjöf diphenhydramins minnkuðu þessi áhrif sem bendir til þess að histamín skipti máli í þessu ferli.

Þessi áhrif komu hvorki fram hjá vakandi svínum án slævingar né hjá öðrum dýrategundum, sem og mönnum. Verteporfin í yfir fimmfaldri þeirri hámarksþéttni í plasma sem búast má við hjá sjúklingum sem fá meðferð, hafði í för með sér óverulega virkjun mögnuða (complementa) í blóði manna *in vitro*. Í klínískum rannsóknum var ekki greint frá neinni virkjun mögnuða (complementa) sem hefur klínísku þýðingu en greint hefur verið frá bráðaofnæmi eftir að lyfið kom á markað. Hafa skal nákvæmt lækni-seftirlit með sjúklingum meðan á innrennsli með Visudyne stendur og gæta varúðar þegar meðferð með Visudyne er íhuguð hjá sjúklingum undir svæfingu.

Annað

Visudyne inniheldur lítið magn af bútýltengdu hýdroxýtólueni (E321) sem getur haft ertandi áhrif á augu, húð og slímhúðir. Því skal skola Visudyne burt með miklu vatni ef bein snerting á sér stað.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum.

Önnur lyf sem valda ljósnæmi

Hugsanlegt er að samhliða notkun annarra lyfja sem valda ljósnæmi (t.d. tetracyclin, sulphonamíð, phenothiazin, sykursýkilyf af flokki sulfonýlurea, þvagræsilyf af flokki thiazíða og griseofulvin) geti aukið hættu á að ljósnæmi komi fram. Því skal gæta varúðar þegar Visudyne er notað samhliða öðrum lyfjum sem geta aukið ljósnæmi (sjá „Ljósnæmi og útsetning fyrir ljósi“ í kafla 4.4).

Lyf og fleira sem auka upptöku verteporfins í æðabæli

Vitað er að t.d. kalsíumgangalokar, polymixin B og geislameðferð, hafa áhrif á æðabæli. Samkvæmt fræðilegum upplýsingum og þrátt fyrir skort á klínískum sönnunum gæti þetta leitt til aukinnar upptöku verteporfins í vefjum við samhliða meðferð.

Stakeindaeyðar (free radical scavengers)

Þrátt fyrir að engar klínískar sannanir liggi fyrir, benda fræðilegar upplýsingar til þess að andoxunarefni (t.d. beta-karótín) eða lyf sem eyða stakeindum (t.d. dimetýlsúlfoxíð (DMSO), format, mannitol eða alkóhól) geti bælt niður virkar súrefnisafleiður (oxygen species) sem myndast fyrir tilstilli verteporfins, sem leiðir til minnkaðrar virkni verteporfins.

Lyf sem koma í veg fyrir lokun blóðæða

Þar sem lokun blóðæða er helsti verkunarmáti verteporfins, er fræðilegur möguleiki á að lyf á borð við æðavíkkandi lyf og lyf sem draga úr blóðtappamyndun og samloðun blóðflagna (t.d. thromboxan A2 hemlar) geti komið í veg fyrir verkun verteporfins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun verteporfins á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós fósturskemmdir hjá einni dýrategund (rottur) (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Visudyne ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til (einungis ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið).

Brjóstgjöf

Verteporfin og tvísýruumbrotsefni þess skiljast í litlu magni út í brjóstamjólk. Því á ekki að gefa lyfið konum með barn á brjósti eða að stöðva brjóstgjöf í 48 klst. eftir notkun lyfsins.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif verteporfins á frjósemi hjá mönnum. Í forklínískum rannsóknum kom ekki fram nein skerðing á frjósemi eða eiturvekanir á erfðaeefni (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt. Gera skal sjúklingum á barneignaraldri grein fyrir því að engar upplýsingar um áhrif á frjósemi eru til og einungis skal nota Visudyne eftir mat á einstaklingsbundinni áhættu og ávinningi af meðferðinni.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eftir meðferð með Visudyne geta sjúklingar fengið tímabundnar sjóntruflanir á borð við óeðlilega sjón, sjónskerðingu eða sjónsviðsskerðingu, sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklingar eiga hvorki að stunda akstur né notkun véla þann tíma sem þessi einkenni eru fyrir hendi.

4.8 Aukaverkanir

Flestar aukaverkanir voru vægar eða í meðallagi alvarlegar og gengu yfir af sjálfu sér. Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með nærsýni með sjúkdómsbreytingum í augnbotni (pathological myopia) voru sambærilegar við þær sem greint var frá hjá sjúklingum með aldurstengda hrönnun í augnbotnum (AMD).

Algengustu aukaverkanir Visudyne (verteporfins til innrennslis) sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (þar með talið sársauki, bjúgur, bólga, æðaleki (extravasation), útbrot, blæðing og mislitun) og sjónskerðing (þar með talið óskýr, þokukennd sjón, ljósblossar (photopsia), minnkuð sjónskerpa og sjónsviðsskerðing svo sem sjónsviðseyða (scotoma) og svartir dílar).

Eftirtalдар aukaverkanir eru mögulega tengdar meðferð með Visudyne. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni, á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar talðar upp fyrst.

Ónæmiskerfi

Algengar	Ofnæmi ¹ .
Tíðni ekki þekkt	Bráðafnæmisviðbrögð.

Efnaskipti og næring

Algengar	Blóðkólesterólhækkun.
----------	-----------------------

Taugakerfi

Algengar	Yfirlið, höfuðverkur, sundl ¹ .
Sjaldgæfar	Húðskynsofurnæmi (hyperesthesia).
Tíðni ekki þekkt	Skreyjtaugarviðbrögð (vasovagal reactions) ¹ .

Augu

Algengar	Verulega minnkuð sjónskerpa ² , sjónskerðing svo sem minnkuð sjónskerpa, óskýr, þokukennd sjón eða ljósblossar (photopsia), sjónsviðsskerðing svo sem sjónsviðseyða (scotoma), gráir eða dökkir „geislabaugar“ og svartir dílar.
Sjaldgæfar	Sjónulos, blæðing í sjónu, blæðing í glerhlaup, bjúgur í sjónu.
Mjög sjaldgæfar	Blóðþurrð í sjónu (ekkert flæði í gegnum æðar sjónu eða æðu).
Tíðni ekki þekkt	Rof þekjuvefs sjónpurpura (retinal pigment epithelial tear), sjónudepilsbjúgur.

Hjarta

Tíðni ekki þekkt	Hjartadrep ³ .
------------------	---------------------------

Æðar	
Sjaldgæfar	Háþrýstingur.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Mæði ¹ .
Meltingarfæri	
Algengar	Ógleði.
Húð og undirhúð	
Algengar	Ljósnaemisviðbrögð ⁴ .
Sjaldgæfar	Útbrot, ofsakláði, kláði ¹ .
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Sársauki á stungustað, bjúgur á stungustað, bólga á stungustað, æðaleki (extravasation) á stungustað, máttleysi.
Sjaldgæfar	Ofnæmi á stungustað, blæðing á stungustað, mislitun á stungustað, hiti, sársauki.
Mjög sjaldgæfar	Lasleiki ¹ .
Tíðni ekki þekkt	Blöðrumyndun á stungustað, drep á stungustað.
Áverkar og eitranir	
Algengar	Brjóstverkur tengdur innrennsli ⁵ , viðbrögð tengd innrennsli sem koma aðallega fram sem bakverkur ^{5, 6} .

- ¹ Greint hefur verið frá æða- og skreyjtaugarviðbrögðum (vasovagal reactions) og ofnæmisviðbrögðum sem tengjast Visudyne innrennsli. Almenn einkenni geta verið höfuðverkur, lasleiki, yfirlið, aukin svitamyndun, sundl, útbrot, ofsakláði, kláði, mæði, roði og breytingar á blóðþrýstingi og hjartsláttarhraða. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið alvarleg og þeim hugsanlega fylgt krampar.
- ² Greint var frá verulega minnkaðri sjónskerpu, sem jafngildir 4 línur eða meira, innan sjö daga eftir meðferð, hjá 2,1% sjúklinga sem fengu meðferð með verteporfini í III. stigs klínískum augnrannsóknnum með samanburði við lyfleysu og hjá innan við 1% sjúklinga í klínískum rannsóknnum án samanburðar. Þetta kom aðallega fyrir hjá sjúklingum með eingöngu duldar (4,9%) eða óverulegar klassískar CNV skemmdir hjá sjúklingum með AMD og ekki var greint frá þessu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu. Sumir sjúklinganna endurheimtu sjónina að hluta til.
- ³ Greint hefur verið frá hjartadrepi, stundum innan 48 klst. eftir innrennsli, einkum hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma.
- ⁴ Ljósnaemisviðbrögð (hjá 2,2% sjúklinga og < 1% meðferða með Visudyne) komu fram með sólbruna eftir að sjúklingur hafði verið í sólarljósi, yfirleitt innan 24 klst. eftir meðferð með Visudyne. Slíkar afleiðingar skal forðast með því að fylgja leiðbeiningum um varnir vegna ljósnaemis, sem eru í kafla 4.4.
- ⁵ Bakverkir og brjóstverkir í tengslum við innrennslisgjöfina geta haft leiðslu út til annarra svæða, t.d., en þó ekki einungis, mjaðmagrindar, axlarsvæðis eða brjóstkassa.
- ⁶ Hærri tíðni bakverkja, meðan á innrennsli stóð, í hópnum sem fékk Visudyne tengdist hvorki einkennum um blóðlýsu né ofnæmisviðbrögðum og bakverkirnir voru yfirleitt horfnir þegar innrennsli lauk.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun með lyfi og/það ljósi í meðhöndlað auga getur leitt til ósértæks skorts á gegnflæði eðlilegra sjónuæða, sem hugsanlega getur valdið alvarlegri sjónskerðingu.

Ofskömmtun lyfsins getur leitt til þess að það tímabil sem sjúklingurinn er næmur fyrir ljósi lengist. Í þeim tilvikum á sjúklingurinn að lengja þann tíma sem húð og augu eru varin gegn beinu sólarljósi eða bjartri innanhússlýsingu, í réttu hlutfalli við ofskömmtunina.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Augnlyf. Efni sem draga úr nýmyndun æða, ATC-flokkur: S01LA01

Verkunarháttur

Verteporfin, einnig þekkt sem benzoporfyrínafleiðueinsýrur (BPD-MA [benzoporphyrin derivative monoacids]) er blanda í hlutfallinu 1:1 af jafnvirku svæðishverfunum (regioisomers) BPD-MA_C og BPD-MA_D. Það er notað sem ljósvirkjað lyf (ljósnæmir [photosensitiser]).

Ráðlagður skammtur af verteporfini hefur sem slíkur ekki frumueyðandi (cytotoxic) áhrif. Það myndar ekki frumueyðandi efni nema það virkist fyrir tilstilli ljóss þegar súrefni er til staðar. Þegar orka sem porfyrínið gleypir er flutt til súrefnis, myndast mjög hvarfgjörn, skammlíf, stakeind súrefnis. Stakeindir súrefnis valda skemmdum á líffræðilegum byggingareiningum innan flæðissviðsins (diffusion range), sem leiðir til staðbundinnar æðalokunar, frumuskemmda og við vissar aðstæður frumudauða.

Sértækni ljóshrifameðferðar með verteporfini byggist, auk staðbundinnar notkunar ljóss, á sértækri og hraðri upptöku og þrasetu (retention) verteporfins í frumum sem fjölga sér hratt, m.a. þekjufrumum nýæða í æðu (choroidal neovasculature).

Verkun og öryggi

Aldurstengd hrörnun í augnbotnum með ríkjandi, klassískum skemmdum undir miðgróf sjónu (age-related macular degeneration with predominantly classic subfoveal lesions)

Visudyne hefur verið rannsakað í tveimur slembuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu (BPD OCR 002 A og B eða TAP [treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy]). Alls tóku 609 sjúklingar þátt í rannsóknunum (402 fengu Visudyne og 207 fengu lyfleysu).

Markmiðið var að sýna fram á langtíma verkun og öryggi ljóshrifameðferðar með verteporfini til að draga úr minnkun sjónskerpu hjá sjúklingum með nýæðamyndun í æðu undir miðgróf sjónu vegna aldurstengdrar hrörnunar í augnbotnum.

Fyrsti endapunktur verkunar var svörunarhlutfall, skilgreint sem það hlutfall sjúklinga sem tapaði minna en 15 stöfum (samsvarar 3 línur) af sjónskerpu (metið með ETDRS-spjöldum) á 12. mánuði, samanborið við upphafsgildi.

Skilyrði til þátttöku í meðferð voru eftirfarandi: Sjúklingar eldri en 50 ára, með CNV vegna AMD, klassískar skemmdir í æðu við CNV (skilgreindar sem vel afmarkað svæði á flúrskímandi æðamynd), CNV í æðu undir miðgróf sjónu (töku til miðju æðalæsa svæðisins í miðgróf sjónu), svæði klassískrar auk dulinnar CNV í æðu undir miðgróf sjónu $\geq 50\%$ af heildaryfirborði skemmda, mesta þvermál heildarskemmdar ≤ 9 MPS (Macular Photocoagulation Study) flatarmál sjóntaugardoppu (disc area) og

besta leiðrétta sjónskerpa milli 34 og 73 stafir (þ.e. um það bil 20/40 og 20/200) á því auga sem er meðhöndlað. Duldar CNV skemmdir (flúrskímun ekki vel afmörkuð á æðamynd) máttu vera til staðar.

Niðurstöður benda til að eftir 12 mánuði sýni Visudyne tölfræðilega marktæka yfirburði umfram lyfleysu hvað varðar hlutfall þeirra sjúklinga sem svara meðferð. Rannsóknirnar sýndu 15% mun milli meðferðarhópa (61% fyrir sjúklinga sem fengu Visudyne samanborið við 46% sjúklinga sem fengu lyfleysu, $p < 0,001$, ITT-greining). Þessi 15% munur á meðferðarhópunum var staðfestur eftir 24 mánuði (Visudyne 53% samanborið við lyfleysu 38%, $p < 0,001$).

Sá undirflokkur sjúklinga sem hafði aðallega klassískar CNV skemmdir ($N=243$; Visudyne 159, lyfleysa 84) var líklegri til að sýna betri árangur af meðferð. Eftir 12 mánuði var munurinn milli þessara sjúklinga í meðferðarhópunum 28% (67% fyrir sjúklinga sem fengu Visudyne samanborið við 39% fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu, $p < 0,001$). Ávinningurinn var enn til staðar eftir 24 mánuði (59% samanborið við 31%, $p < 0,001$).

Í tengslum við TAP framlengdu rannsóknina:

Upplýsingar úr langtíma framlengdri rannsókn hjá sjúklingum sem fylgt var eftir frá 24. mánuði og fengu meðferð eftir þörfum með Visudyne í opinni rannsókn án samanburðar, benda til þess að sá ávinningur sem hafði náðst í 24. mánuði hvað sjón varðar geti haldist í allt að 60 mánuði.

Í TAP rannsókninni, fyrir allar gerðir skemmda, var meðaltalsfjöldi meðferða á ári 3,5 fyrsta árið eftir greiningu og 2,4 annað árið í slembaða hluta rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu og 1,3 þriðja árið, 0,4 fjórða árið og 0,1 fimmta árið í opna framlengda hluta rannsóknarinnar.

Ekki kom fram neitt nýtt sem gaf ástæðu til efasemda um öryggi.

Aldurstengd hrörnun í augnbotnum með dulinni skemmd án klassískra skemmda (age-related macular degeneration with occult with no classic lesions)

Fyrirliggjandi upplýsingar sýna ekki allar fram á ávinning af notkun lyfsins hjá sjúklingum með AMD sem eru með dulda nýæðamyndun í æðu undir miðgróf sjónu og sem sýna einkenni um nýlega eða núverandi sjúkdómsversnun.

Tvær slembaðar, tvíblindar, fjölsetra 24 mánaða samanburðarrannsóknir með lyfleysu (BPD OCR 003 AMD eða VIP-AMD [verteporfin in photodynamic therapy-AMD] og BPD OCR 013 eða VIO [Visudyne in occult choroidal neovascularization]) voru gerðar hjá sjúklingum með AMD sem einkenndist af dulinni án klassískrar nýæðamyndun í æðu undir miðgróf sjónu.

Í VIO rannsókninni tóku þátt sjúklingar með dulda en enga klassíska nýæðamyndun í æðu undir miðgróf sjónu, með sjónskerpuskor sem var 73-34 stafir (20/40-20/200), og sjónskerpa sjúklinga, sem voru með skemmdir sem voru > 4 MPS flatarmál sjóntaugardoppu (disc areas), varð að vera < 65 stafir ($< 20/50$) í upphafi. 364 sjúklingar (244 fengu verteporfin, 120 fengu lyfleysu) tóku þátt í þessari rannsókn. Fyrsti endapunktur verkunar var hinn sami og í TAP (sjá hér að framan) auk þess sem skilgreindur var viðbótar endapunktur eftir 24 mánuði. Einnig var skilgreindur annar endapunktur: Hlutfall sjúklinga sem töpuðu innan við 30 stafa (jafngildi 6 lína) sjónskerpu eftir 12 mánuði og 24 mánuði, samanborið við upphafsgildi. Rannsóknin leiddi ekki í ljós neinar tölfræðilega marktækar niðurstöður hvað varðar fyrsta endapunkt eftir 12 mánuði (hlutfall þeirra sem töpuðu 15 stöfum eða færri var 62,7% samanborið við 55,0%, $p=0,150$; hlutfall þeirra sem töpuðu 30 stöfum eða færri var 84,0% samanborið við 83,3%, $p=0,868$) eða eftir 24 mánuði (hlutfall þeirra sem töpuðu 15 stöfum eða færri var 53,3% samanborið við 47,5%, $p=0,300$; hlutfall þeirra sem töpuðu 30 stöfum eða færri var 77,5% samanborið við 75,0%, $p=0,602$). Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk Visudyne, samanborið við þá sem fengu lyfleysu, fengu aukaverkanir (88,1% samanborið við 81,7%), tengdar aukaverkanir (23,0% samanborið við 7,5%), aukaverkanir sem urðu til þess að þeir hættu í meðferðinni (11,9% samanborið við 3,3%) og aukaverkanir sem leiddu til dauða ($n=10$ [4,1%] samanborið við $n=1$ [0,8%]). Ekkert dauðsfall var talið tengjast meðferðinni.

Í VIP-AMD rannsókninni tóku þátt sjúklingar með dulda en enga klassíska nýæðamyndun í æðu undir

miðgróf sjónu, með sjónskerpuskor sem var > 50 stafir (20/100). Í rannsókninni tóku einnig þátt sjúklingar með klassíska nýæðamyndun í æðu með sjónskerpuskor > 70 stafi (20/40). 339 sjúklingar (225 fengu verteporfin, 114 fengu lyfleysu) tóku þátt í þessari rannsókn. Endapunktur verkunar var hinn sami og í TAP og VIO (sjá hér að framan). Eftir 12 mánuði var ekki tölfræðilega marktækur munur hvað varðar fyrsta endapunkt (svörunarhlutfall 49,3% samanborið við 45,6%, $p=0,517$). Eftir 24. mánuð var tölfræðilega marktækur munur sem nam 12,9% Visudyne í hag samanborið við lyfleysu (46,2% samanborið við 33,3%, $p=0,023$). Hópur sjúklinga sem hafði duldar en ekki klassískar skemmdir ($n=258$), sýndi tölfræðilega marktækan mun sem nam 13,7% Visudyne í hag samanborið við lyfleysu (45,2% samanborið við 31,5%, $p=0,032$). Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk Visudyne, samanborið við þá sem fengu lyfleysu, fékk aukaverkanir (89,3% samanborið við 82,5%), tengdar aukaverkanir (42,7% samanborið við 18,4%) og meintilvik sem urðu til þess að þeir hættu í meðferðinni (6,2% samanborið við 0,9%). Lægra hlutfall sjúklinga sem fékk Visudyne urðu fyrir meintilvikum sem leiddu til dauða ($n=4$ [1,8%] samanborið við $n=3$ [2,6%]). Ekkert dauðsfall var talið tengjast meðferðinni.

Nærsýni með sjúkdómsbreytingum í augnbotnum (pathological myopia)

Ein fjölsetra, tvíblind, slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) var gerð hjá sjúklingum með nýæðamyndun í æðu undir miðgróf sjónu vegna nærsýni með sjúkdómsbreytingum í augnbotnum. Alls tóku 120 sjúklingar þátt í rannsókninni (Visudyne 81, lyfleysa 39). Skammtar og endurmeðferðir voru með sama hætti og í AMD rannsóknunum.

Eftir 12. mánuð var ávinningur Visudyne í hag hvað varðar fyrsta endapunkt verkunar (hlutfall sjúklinga sem misstu minna en 3 línur í sjónskerpu), 86% fyrir Visudyne samanborið við 67% fyrir lyfleysu, $p=0,011$. Hlutfall sjúklinga sem misstu minna en 1,5 línur var 72% fyrir Visudyne samanborið við 44% fyrir lyfleysu ($p=0,003$).

Eftir 24. mánuð höfðu 79% sjúklinga sem fengu Visudyne misst minna en 3 línur í sjónskerpu samanborið við 72% sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p=0,38$). Hlutfall sjúklinga sem höfðu misst minna en 1,5 línur var 64% fyrir Visudyne og 49% fyrir lyfleysu ($p=0,106$).

Þetta bendir til þess að dregið geti úr klínískum ávinningi með tímanum.

Í tengslum við VIP-PM framlengdu rannsóknina:

Upplýsingar úr langtíma framlengdri rannsókn hjá sjúklingum sem fylgt var eftir frá 24. mánuði og fengu meðferð eftir þörfum með Visudyne í opinni rannsókn án samanburðar, benda til þess að sá ávinningur sem hafði náðst í 24. mánuði hvað sjón varðar geti haldist í allt að 60 mánuði.

Í VIP-PM rannsókninni á nærsýni með sjúkdómsbreytingum í augnbotnum, var meðaltalsfjöldi meðferða á ári 3,5 fyrsta árið eftir greiningu og 1,8 annað árið í slembaða hluta rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu og 0,4 þriðja árið, 0,2 fjórða árið og 0,1 fimmta árið í opna framlengda hluta rannsóknarinnar.

Ekki kom fram neitt nýtt sem gaf ástæðu til efasemda um öryggi.

5.2 Lyfjahvörf

Báðar svæðishverfur (regioisomers) verteporfins hafa svipaða lyfjahvarfaeiginleika hvað varðar dreifingu og brotthvarf og með tilliti til lyfjahvarfa teljast því báðar svæðishverfurnar saman vera verteporfin.

Dreifing

C_{max} eftir 10 mínútna innrennsli 6 mg/m² líkamsyfirborðs hjá markhópnum er um 1,5 µg/ml en 3,5 µg/ml ef gefin eru 12 mg/m² líkamsyfirborðs. Greint hefur verið frá því að dreifingarrúmmálið sé um það bil 0,60 l/kg við jafnvægi og úthreinsun sé um það bil 101 ml/klst./kg eftir 10 mínútna innrennsli á skammtabilinu 3-14 mg/m². Allt að tvöfaldur munur milli einstaklinga hvað varðar

plasmaþéttni við $C_{\max}$ (strax að loknu innrennsli) og við ljósgjöf kom fram fyrir báða skammta Visudyne sem voru gefnir.

Í heilblóði manna eru 90% af verteporfni í plasma og 10% í blóðfrumum, en mjög lítið er í frumuhimnunum. Í plasma manna er 90% af verteporfni bundið lípópróteinþáttum í plasma og um 6% bundin albúmini.

Umbrot

Esterhópur verteporfins verður fyrir vatnsrofi fyrir tilstilli esterasa í plasma og lifur, sem leiðir til myndunar benzoporfyrínafleiðuvísýru (BPD-DA [benzoporphyrin derivative diacid]). BPD-DA er einnig ljósnæmir (photosensitiser) en almenn (systemic) útsetning hennar er lítil (5-10% af útsetningu fyrir verteporfni, sem bendir til þess að brotthvarf eigi sér að mestu stað á óbreyttu formi virka efnisins). *In vitro* rannsóknir bentu ekki til neinna umbrota að ráði með oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs úr plasma var að meðaltali 5-6 klst. fyrir verteporfin.

Samanlagður útskilnaður verteporfins og BPD-DA í þvagi manna var minni en 1% sem bendir til útskilnaðar með galli.

Línulegt/ólínulegt samband

Magn útsetningar og hámarksplasmaþéttni eru í réttu hlutfalli við skammtinn á bilinu 6 til 20 mg/m².

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

Þrátt fyrir að meðalgildi $C_{\max}$ og AUC í plasma séu hærri hjá öldruðum sjúklingum sem fengu verteporfin en hjá ungum sjálfboðaliðum eða sjúklingum, er þessi munur ekki talinn klínískt marktækur.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (skilgreint sem óeðlilegar niðurstöður úr tveimur prófum á lifrarstarfsemi við upphaf þátttöku), var ekki marktækur munur á AUC og $C_{\max}$ hjá þessum sjúklingum og hjá samanburðarhópnum. Helmingunartíminn lengdist hins vegar marktækt eða um u.þ.b. 20%.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið greint frá neinum rannsóknum á lyfjahvörfum verteporfins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Útskilnaður verteporfins og umbrotsefna þess um nýru er í lágmarki (<1% af verteporfin skammti) og því eru klínískt marktækar breytingar á útsetningu fyrir verteporfni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ólíklegar.

Þjóðerni/kynþáttur

Greint hefur verið frá því að lyfjahvörf verteporfins séu svipuð hjá heilbrigðum karlmönnum af hvíta kynstofninum og heilbrigðum japönskum karlmönnum eftir 6 mg/m² skammt með innrennsli á 10 mínútum.

Áhrif kyns

Við tilætlaðan skammt hefur kyn ekki marktæk áhrif á mæligildi lyfjahvarfa.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir staka og endurtekna skammta

Bráð ljósháð eituráhrif verteporfins einkenndust af skammtaháðum, staðbundnum skemmdum í djúplægum vefjum sem er afleiðing af lyfjafræðilegum áhrifum ljóshrifameðferðar með verteporfini. Eiturverkanir sem komu fram eftir endurtekna skammta af verteporfini án ljóss tengdust einkum áhrifum á blóðfrumnamyndandi kerfið (haematopoietic system). Umfang og alvarleiki áhrifanna var með sama hætti í öllum rannsóknunum og háð skammti og meðferðarlengd.

Eiturverkanir á augu

Alvarleiki eiturverkana á augu hjá heilbrigðum kaninum og öpum, einkum á sjónu/æðu, var í samræmi við skammt lyfsins, skammt ljóss og tímalengd ljósameðferðar. Rannsókn á eiturverkunum á sjónu hjá heilbrigðum hundum, þar sem gefið var verteporfin í bláæð og venjuleg innanhúslýsing á augað, sýndi engar meðferðartengdar eiturverkanir á augu.

Eiturverkanir á æxlun

Hjá ungafullum rottum tengdust 10 mg/kg/sólarhring skammtar af verteporfini, gefnir í bláæð (um það bil 40 föld útsetning hjá mönnum af 6 mg/m² á grundvelli AUC_{inf} hjá kvenkyns rottum) aukinni tíðni augnleysis/smáaugna og 25 mg/kg/sólarhring skammtar (um það bil 125 föld útsetning hjá mönnum af 6 mg/m² á grundvelli AUC_{inf} hjá kvenkyns rottum) tengdust aukinni tíðni hlykkjóttra rifja og augnleysis/smáaugna. Engin fósturskemmandi áhrif komu fram hjá kaninum við skammta allt að 10 mg/kg/sólarhring (um það bil 20 föld útsetning hjá mönnum af 6 mg/m² á grundvelli líkamsyfirborðs).

Engin áhrif hafa komið fram á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum eftir gjöf verteporfins í bláæð, í skömmtum sem voru allt að 10 mg/kg/sólarhring (um það bil 60 og 40 föld útsetning hjá mönnum af 6 mg/m² á grundvelli AUC_{inf} hjá karlkyns- og kvenkyns rottum, tilgreint í sömu röð).

Krabbameinsvaldandi eiginleikar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi eiginleika verteporfins.

Stökkbreytandi eiginleikar

Verteporfin hafði ekki eiturverkanir á erfðaeftni í hefðbundnum prófum fyrir slíkum eiturverkunum, hvort sem ljós var til staðar eða ekki. Hins vegar veldur ljóshrifameðferð myndun hvarfgjarna súrefnisafleiða (oxygen species) og greint hefur verið frá því að hún hafi valdið skemmdum á erfðaeftni, þar með talið brotum á erfðaeftnisþætti (DNA strand breaks), setum sem eru viðkvæm fyrir basa (alkali-labile sites), niðurbroti erfðaeftnis og DNA-prótein krosstengjum sem geta leitt til litningafrávika, víxlunar systurlitningsþráða og stökkbreytinga. Ekki er þekkt hvaða áhættu hugsanlegar skemmdir á erfðaeftni í tengslum við ljóshrifameðferð valda hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykureinhýdrat
Eggjafosfatidylglycerol
Dimyristoylfosfatidylcolin
Ascorbylpalmitat
Bútýlhýdroxýtólúen (E321)

6.2 Ósamrýmanleiki

Visudyne fellur út í natríumklóríðlausn. Notið hvorki venjulegar natríumklóríðlausnir né aðrar innrennslislausnir.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol innsiglaðra hettuglasa

4 ár.

Geymsluþol eftir blöndun og þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 4 klst. við 25°C eftir blöndun. Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymslu-aðstæður frá blöndun fram að notkun á ábyrgð notandans og á almennt ekki að vera meira en 4 klst. við lægri hita en 25°C, varið ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

15 mg af innrennslisstofni, lausn í einnota hettuglasi úr gleri (gerð I), lokað með brómóbútýltappa og álhettu sem smellt er af.

Pakkningin inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leysið Visudyne upp í 7,0 ml af vatni fyrir stungulyf til að fá 7,5 ml af 2,0 mg/ml lausn. Eftir blöndun er Visudyne ógegnisæ, dökkgræn lausn. Mælt er með því að eftir blöndun sé lausn Visudyne skoðuð með tilliti til agna og mislitunar, áður en lyfið er notað. Fyrir skammtinn 6 mg/m² líkamsyfirborðs (sjá kafla 4.2) á að þynna nauðsynlegt magn af Visudyne lausn í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis að endanlegu 30 ml rúmmáli. Ekki má nota natríumklóríðlausn (sjá kafla 6.2). Mælt er með notkun venjulegrar æðaleggssíu með vatnssæknum himnum (t.d. polyethersulfon) með gatastærð ekki minni en 1,2 µm.

Eftir eina notkun skal farga hettuglasinu og leifum af lausninni.

Ef eitthvað hellist niður á safna því saman og þurrka upp með rökum klút. Forðast skal snertingu við augu og húð. Mælt er með notkun gúmmíhanska og hlífðargleraugna. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/140/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júlí 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 05. maí 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Visudyne 15 mg innrennslisstofn, lausn
verteporfin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 15 mg verteporfin. Eftir blöndun inniheldur 1 ml 2 mg af verteporfini. Eftir blöndun innihalda 7,5 ml af lausninni 15 mg af verteporfini.

3. HJÁLPAREFNI

Mjólkursykureinhýdrat, dimyristoylfosfatidylcolin, eggjafosfatidylglycerol, ascorbylpalmitat, bútýlhýdroxýtólúen (E321).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn.

1 hettuglas með þurrefni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má leysa þurrefnið upp í natríumklóríðlausn.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluþol eftir blöndun og þynningu: Sjá fylgiseðil.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal hettuglasinu og öllum leifum af blönduðu lausninni eftir eina notkun í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/140/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Visudyne 15 mg innrennslisstofn, lausn
verteporfin
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Hvert hettuglas inniheldur 15 mg verteporfin

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Visudyne 15 mg innrennslisstofn, lausn verteporfin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér verður gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Visudyne og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Visudyne
3. Hvernig Visudyne er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Visudyne
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Visudyne og við hverju það er notað

Upplýsingar um Visudyne

Visudyne inniheldur virka efnið verteporfin sem er virkjað með ljósi frá leysigeisla við meðferð sem kallast ljóshrifameðferð. Þegar þú færð Visudyne með innrennsli dreifist það um líkamann eftir æðunum, þar með talið æðunum aftast í auganu. Þegar leysigeislanum er beint að auganu virkjast Visudyne.

Við hverju Visudyne er notað

Visudyne er notað til meðferðar á votri gerð aldurstengdrar hrörnunar í augnbotnum og nærsýni með sjúkdómsbreytingum í augnbotni.

Þessir sjúkdómar valda sjóntapi. Sjóntapið verður vegna nýrra æða (nýæðamyndunar í æðu) sem skemma sjónuna (ljósnæmu himnuna sem þekur aftasta hluta augans). Til eru tvær gerðir af nýæðamyndun í æðu, klassísk og dulin.

Visudyne er notað til meðferðar á ríkjandi klassískri nýæðamyndun í æðu hjá fullorðnum sjúklingum með aldurstengda hrörnun í augnbotnum og til meðferðar á öllum gerðum nýæðamyndunar í æðu hjá fullorðnum sjúklingum með nærsýni með sjúkdómsbreytingum í augnbotnum.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Visudyne

Ekki má nota Visudyne handa þér

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir verteporfini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **þorfyrvillu** (mjög sjaldgæfan sjúkdóm sem getur aukið ljósnæmi).
- ef þú ert með einhvern alvarlegan **lifrarsjúkdóm**.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig **skaltu láta lækinn vita. Þú mátt ekki fá meðferð með Visudyne.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Visudyne er notað

- **Ef þú finnur fyrir einhverjum innrennslistengdum vandamálum eða einkennum meðan á meðferðinni stendur eða eftir að henni lýkur**, svo sem brjóstverk, aukinni svitamyndun, sundli, útbrotum, mæði, andlitsroða, óreglulegum hjartslætti eða krömpum, skal segja læknum eða hjúkrunarfræðingi frá því tafarlaust, þar sem nauðsynlegt gæti verið að stöðva innrennslið og hefja meðferð við þessum einkennum án tafar. Innrennslistengd vandamál geta einnig verið skyndilegt meðvitundarleysi.
- **Ef þú ert með einhvern lifrarsjúkdóm eða stíflu í gallrásinni** skal segja læknum frá því áður en meðferð með Visudyne er hafin.
- **Ef Visudyne berst út úr bláæðinni meðan á innrennslinu stendur**, og einkum ef ljós skín á svæðið sem um ræðir, getur það valdið sársauka, þrota, blöðrumyndun og breytingum á húðlit á lekasvæðinu. Ef þetta gerist á að stöðva innrennslið og meðhöndla húðina með köldum þrýstiumbúðum og verja hana vandlega gegn ljósi þar til litur húðarinnar verður aftur eðlilegur. Vera má að nota þurfi verkjalyf.
- **Þú verður viðkvæmur/viðkvæm fyrir björtu ljósi í 48 klst. eftir innrennslið.** Í þann tíma skal forðast að verða fyrir beinu sólarljósi, bjartri innanhússlýsingu t.d. á sólbaðstofum, skærum halogenljósum eða öflugri lýsingu eins og þeirri sem notuð er á skurðstofum og tannlæknastofum, sem og ljósi frá ljósgjöfum sem eru lækningatæki t.d. súrefnismælum sem notaðir eru til að mæla súrefnismettun blóðrauða. Ef nauðsynlegt er að fara út í dagsljós fyrstu 48 klst. eftir meðferðina verður að verja húðina og augun með því að klæðast hlífðarfatnaði og vera með dökk sólgleraugu. Sólvörnarmörk veita enga vörn. Venjuleg innanhússlýsing er skaðlaus.
- **Ekki vera í myrkri** því venjuleg innanhússlýsing flýtir fyrir losun Visudyne úr líkamanum.
- **Ef vart verður við augnkvilla eftir meðferðina**, svo sem sjóntapi skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Notkun annarra lyfja samhliða Visudyne

Látið lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver eftirtalinna lyfja eru notuð, því þau geta aukið viðkvæmni fyrir ljósi:

- tetracyklín eða sulfonamíð (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum)
- phenothiazín (notuð til meðferðar við geðsjúkdómum eða ógleði og uppköstum)
- sulfonylurealyf (notuð til meðferðar við sykursýki)
- lyf sem notuð eru til að lækka blóðsykur
- þvagræsilyf af flokki tíazíða (notuð til að lækka blóðþrýsting)
- griseofulvín (notað til meðferðar við sveppasýkingum)
- kalsíumgangaloka (notaðir til meðferðar á háum blóðþrýstingi, hjartaöng og óeðlilegum hjartslætti)
- andoxunarefni svo sem beta-karótín eða lyf sem geta eytt stakeindum (free radicals) eða gert þær óvirkar (svo sem dimethýlsulfoxíð (DMSO), format, mannitol og alkóhól)
- æðavíkkandi lyf (notuð til að víkka blóðæðar vegna slökunar sléttra vöðva)
- eða ef þú ert í geislameðferð

Meðganga og brjóstgjöf

- Reynsla af meðferð með Visudyne hjá þunguðum konum er mjög lítil. Það er mikilvægt að segja læknum frá því ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Það á ekki að nota Visudyne handa þér, nema lækinn telji slíkt mjög brýnt.
- Verteporfin berst í brjóstamjólki í litlu magni. Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti. Hann mun ákveða hvort þú færð Visudyne. Ef þú færð Visudyne er ráðlagt að gefa ekki barni brjóst í 48 klukkustundir eftir meðferð með lyfinu.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Eftir meðferð með Visudyne geta komið fram sjóntruflanir, svo sem óeðlileg eða minnkuð sjón, sem geta verið tímabundnar. Ef þetta gerist á hvorki að stunda akstur né nota nokkur tæki eða vélar fyrir en sjónin batnar.

Visudyne inniheldur lítið magn af bútýltengdu hýdroxýtólueni (E 321)

Þetta efni hefur ertandi áhrif á augu, húð og slímhúðir. **Við beina snertingu við Visudyne, skal því skola það vandlega burt með vatni.**

3. Hvernig Visudyne er notað

Meðferð með Visudyne felst í tveimur skrefum

- Fyrst mun lækinn eða lyfjafræðingurinn blanda Visudyne innrennslislausnina. Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun annast gjöf hennar í bláæð með dreypi (innrennsli í bláæð).
- Seinna skrefið er virkjun Visudyne í auganu 15 mínútum eftir að innrennslið hefst. Læknirinn setur sérstaka linsu á augað og meðhöndlar augað með sérstökum leysigeisla. Það tekur leysigeislann 83 sekúndur að skila þeim skammti sem þarf til að virkja Visudyne. Í þann tíma verður að fylgja fyrirmælum læknisins og hreyfa ekki augun.

Ef þörf er á má endurtaka Visudyne meðferðina á 3 mánaða fresti, allt að 4 sinnum á ári.

Notkun handa börnum

Visudyne er eingöngu ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og ekki má nota lyfið handa börnum.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er gefinn

Ofskömmtn Visudyne getur lengt þann tíma sem þú ert viðkvæm/viðkvæmur fyrir ljósi og vera má að fylgja verði lengur en í 48 klst. leiðbeiningum um vörn sem er að finna í kafla 2. Læknirinn mun veita viðeigandi leiðbeiningar.

Ofskömmtn Visudyne og ljóss í meðhöndlaða augað getur valdið verulegri sjónskerðingu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Augu:** Veruleg sjónskerðing (skerðing um 4 línur eða meira, innan 7 daga eftir meðferð), sjóntruflanir svo sem óskýr, þokukennd eða dauf sjón, ljósblossar, skert sjón og breytingar á sjónsviði á meðhöndlaða auganu svo sem gráir eða dökkir skuggar, blindir blettir eða svartir dílar.
- Almenn áhrif:** Ofnæmi (ofnæmisviðbrögð), yfirlið, höfuðverkur, sundl, mæði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Augu:** Blæðing í sjónu eða inn í glerhlaup (tæra hlaupkennda efnið sem fyllir augað fyrir aftan augasteinin), þroti eða vökvassöfnun í sjónunni og sjónulos í meðhöndlaða auganu.
- Áhrif á stungustað:** Eins og við á um aðrar inndælingar finna sumir sjúklingar fyrir blæðingu á stungustað, breyttum húðlit eða ofnæmi. Ef þetta gerist, eykst næmi fyrir ljósi á þeim hluta húðar þar til græna upplitunin hverfur.
- Almenn áhrif:** Útbrot, ofsakláði, kláði.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- **Augu:** Skortur á blóðflæði til sjónu eða æðu (æðalagið í auganu) í meðhöndlaða auganu.
- **Almenn áhrif:** Vanlíðan.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- **Augu:** Rifa í litaða lagi sjónunnar, þroti eða vökvasöfnun í sjónudeplinum.
- **Almenn áhrif:** Skreyjtaugarviðbrögð (yfirlíð), aukin svitamyndun, andlitsroði, eða breytingar á blóðþrýstingi. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta skreyjtaugar- og ofnæmisviðbrögðin verið alvarleg og þeim hugsanlega fylgt krampar.
- Greint hefur verið frá **hjartaáfalli**, stundum innan 48 klst. eftir meðferð með Visudyne, einkum hjá sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóma. Ef grunur leikur á að um hjartaáfall sé að ræða skal tafarlaust leita læknishjálpar.
- **Staðbundið drep í húð.**

Ef þú finnur fyrir einhverju af þessu, **skaltu tafarlaust láta lækinn vita.**

Aðrar aukaverkanir:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Áhrif á stungustað:** Eins og við á um aðrar inndælingar finna sumir sjúklingar fyrir sársauka, þrota, bólgu og leka frá innrennslisstaðnum.
- **Almenn áhrif:** Ógleði, viðbrögð sem líkjast sólbruna, þreyta, innrennslistengd áhrif sem koma einkum fram sem brjóstverkir eða verkir í baki, og kólesterólhækkun.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- **Almenn áhrif:** Sársauki, hækkaður blóðþrýstingur, aukið snertiskyn og hiti.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- **Áhrif á stungustað:** Eins og við á um aðrar inndælingar finna sumir sjúklingar fyrir blöðrumyndun.
- **Almenn áhrif:** Breytingar á hjartsláttarhraða. Innrennslistengd áhrif sem geta dreifst til annarra svæða, t.d., en þó ekki einungis, mjaðmagrindar, axla eða brjóstkassa.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Visudyne

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 4 klst. við 25°C eftir blöndun. Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymslu-aðstæður frá blöndun fram að notkun á ábyrgð notandans og á almennt ekki að vera meira en 4 klst. við lægri hita en 25°C, varið ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Visudyne inniheldur

- Virka innihaldsefnið er verteporfin. Hvert hettuglas inniheldur 15 mg af verteporfini. Eftir blöndun inniheldur 1 ml 2 mg af verteporfini. Eftir blöndun innihalda 7,5 ml af lausninni 15 mg af verteporfini.
- Önnur innihaldsefni eru dimyristoylfosfatidylcolin, eggjafosfatidylglycerol, ascorbylpalmitat, bútýlhýdroxýtólúen (E321) og mjólkursykureinhýdrat.

Lýsing á útliti Visudyne og pakkningastærðir

Visudyne er dökkgrænt til svart þurrefni í glæru hettuglasi úr gleri. Fyrir notkun er þurrefnið leyst upp í vatni og myndast þá ógegnæ, dökkgræn lausn.

Visudyne er fáanlegt í pakkningum sem í er 1 hettuglas með þurrefni.

Markaðsleyfishafi

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

Framleiðandi

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leysið Visudyne upp í 7,0 ml af vatni fyrir stungulyf en þá fást 7,5 ml af lausn sem inniheldur 2,0 mg/ml. Eftir blöndun er Visudyne ógegnæ, dökkgræn lausn. Mælt er með því að eftir blöndun sé lausn Visudyne skoðuð með tilliti til agna og mislitunar, áður en lyfið er notað. Fyrir skammtinn 6 mg/m² líkamsyfirborðs (ráðlagður meðferðarskammtur) á að þynna tilskilið magn af Visudyne lausn í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til innrennslis, að endanlegu 30 ml rúmmáli. Ekki má nota natríumklóríðlausn. Mælt er með notkun venjulegrar æðaleggssíu með vatnssæknum himnum (t.d. polyetersulfon) með gatastærð ekki minni en 1,2 µm.

Sjá kafla 5 í fylgiseðlinum varðandi geymsluskilyrði.

Eftir eina notkun skal farga hettuglasinu og leifum af lausninni.

Ef eitthvað af lyfinu hellist niður skal þurrka það upp með rökum klút. Forðast skal að lyfið berist í augu og á húð. Mælt er með notkun gúmmíhanska og augnhlífa. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.