

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Visudyne 15 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Verteporfin.

Enthält nach Rekonstitution 2 mg/ml Verteporfin.

7,5 ml rekonstituierter Lösung enthalten 15 mg Verteporfin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Dunkelgrünes bis schwarzes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Visudyne wird angewendet für die Behandlung von

- Erwachsenen mit exudativer (feuchter) altersbezogener Makuladegeneration (AMD) mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV), sowie für
- Erwachsenen mit subfovealen CNV infolge pathologischer Myopie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Visudyne sollte nur von Ophthalmologen verabreicht werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit altersbezogener Makuladegeneration oder pathologischer Myopie besitzen.

Dosierung

Erwachsene, einschließlich älterer Patienten (≥ 65 Jahre)

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Visudyne erfolgt in einem zweistufigen Prozess:

Der erste Schritt besteht in einer 10-minütigen intravenösen Infusion von Visudyne mit einer Dosierung von 6 mg/m^2 Körperoberfläche, gelöst in 30 ml Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6).

Der zweite Schritt besteht in der Lichtaktivierung von Visudyne 15 Minuten nach Beginn der Infusion (siehe „Art der Anwendung“).

Die Patienten sollten alle drei Monate neu untersucht werden. Im Falle einer wiederauftretenden CNV-Leckage kann die Behandlung mit Visudyne bis zu viermal pro Jahr durchgeführt werden.

Behandlung des zweiten Auges mit Visudyne

Es gibt keine klinischen Daten, die für eine begleitende Behandlung des zweiten Auges sprechen. Wenn jedoch eine Behandlung des zweiten Auges für notwendig erachtet wird, sollte das zweite Auge sofort nach der Lichtapplikation am ersten Auge mit Licht behandelt werden, aber nicht später als 20 Minuten nach Beginn der Infusion.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Behandlung mit Visudyne ist bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen oder Gallenwegsobstruktionen sorgfältig abzuwägen. Es liegen keine Erfahrungen mit diesen Patienten vor. Da Verteporfin vorwiegend biliär (hepatisch) ausgeschieden wird, ist eine erhöhte Belastung mit Verteporfin möglich. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist die Verteporfin-Belastung nicht signifikant erhöht (siehe „Biotransformation“ und „Elimination“ in Abschnitt 5.2) und erfordert keine Anpassung der Dosis.

Visudyne ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Visudyne wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Die pharmakologischen Eigenschaften weisen jedoch nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung hin (siehe „Biotransformation“ und „Elimination“ in Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Visudyne bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Visudyne ist zur Behandlung dieser Altersgruppe nicht angezeigt.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist nur zur intravenösen Infusion vorgesehen.

Zur Lichtaktivierung von Visudyne wird nicht-thermisches rotes Licht (Wellenlänge $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$), das durch einen Diodenlaser erzeugt wird, mit Hilfe einer auf die Spaltlampe montierten Glasfaseroptik und unter Verwendung eines geeigneten Kontaktglases auf die chorioidal-neovaskuläre Läsion gerichtet. Bei der empfohlenen Lichtintensität von 600 mW/cm^2 dauert es 83 Sekunden, um die benötigte Lichtdosis von 50 J/cm^2 zu applizieren.

Die größte lineare Ausdehnung der chorioidal-neovaskulären Läsion wird durch Fluorescein-Angiographie und Fundusphotographie bestimmt. Funduskameras mit einer Vergrößerung im Bereich von 2,4- bis 2,6-fach werden empfohlen. Alle Gefäßneubildungen, Blut und/oder blockierte Fluoreszenz sollten durch den Lichtstrahl erfasst werden. Um die sichtbare Läsion sollte ein zusätzlicher Rand von $500 \mu\text{m}$ gelegt werden, um auch die Behandlung von schlecht abgrenzbaren Läsionen zu gewährleisten. Der nasale Rand des Behandlungsstrahls muss mindestens $200 \mu\text{m}$ vom temporalen Rand der Papille entfernt sein. In den klinischen Studien betrug die maximale Größe des Behandlungsstrahls bei der ersten Behandlung $6.400 \mu\text{m}$. Für die Behandlung einer Läsion, die größer ist als die bestrahlbare Fläche, sollte der Lichtstrahl das größtmögliche Areal der aktiven Läsion abdecken.

Um den optimalen Behandlungseffekt zu erzielen, ist es wichtig, die oben genannten Empfehlungen einzuhalten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Visudyne ist auch kontraindiziert bei Patienten mit Porphyrie und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe „Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion“ in Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Photosensibilität und Lichtexposition

Patienten, die Visudyne erhalten, werden nach der Infusion für 48 Stunden lichtempfindlich. Während dieser Zeit sollten Patienten ungeschützte Haut, Augen oder andere Körperteile nicht direktem Sonnenlicht oder hellem künstlichen Licht (wie z. B. Solarien, hellen Halogenleuchten oder hochenergetischen Leuchtmitteln, wie sie in Operationssälen oder Zahnarztpraxen verwendet werden) aussetzen. Ebenso sollten sich Patienten für 48 Stunden nach Visudyne-Behandlung nicht längere Zeit dem Licht von Medizinprodukten aussetzen, wie z. B. Pulsoximetern.

Wenn Patienten sich während der ersten 48 Stunden nach der Behandlung tagsüber im Freien aufhalten müssen, sollten sie Haut und Augen durch das Tragen entsprechender Kleidung und einer dunklen Sonnenbrille schützen. UV-Sonnenschutzmittel bieten keinen Schutz gegen Photosensibilitätsreaktionen.

Normale Innenbeleuchtung stellt keine Gefahr dar. Im Gegenteil, Patienten sollten sich nicht im Dunkeln aufhalten, sondern sich normaler Innenraumbelichtung aussetzen, da es den Abbau von Verteporfin beschleunigt; ein Vorgang, den man Lichtbleichung nennt.

Behandlung von Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen oder Gallenwegsobstruktionen

Eine Behandlung mit Visudyne ist bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen oder Gallenwegsobstruktionen sorgfältig abzuwägen, da bisher noch keine Erfahrungen mit diesen Patienten gesammelt wurden. Da Verteporfin vorwiegend biliär (hepatisch) ausgeschieden wird, ist eine erhöhte Belastung mit Verteporfin möglich.

Risiko von schwerem Visusverlust

Patienten, bei denen es innerhalb einer Woche nach der Behandlung zu einem schweren Visusverlust (4 Zeilen und mehr) kommt, sollten nicht wieder behandelt werden, zumindest solange nicht, bis sich der Ausgangsvisus vor der Behandlung wieder eingestellt hat, und der potenzielle Nutzen und die Risiken durch den behandelnden Arzt sorgfältig abgewogen worden sind.

Extravasation der Infusionslösung

Eine Extravasation von Visudyne kann starke Schmerzen, Entzündungen, Schwellungen, Bläschenbildung und Verfärbungen an der Injektionsstelle verursachen, besonders dann, wenn das betroffene Areal Licht ausgesetzt ist. Zur Schmerzlinderung kann eine analgetische Behandlung erforderlich sein. Es wurde auch über lokalisierte (Haut-)Nekrosen an der Injektionsstelle nach Extravasation berichtet. Wenn eine Visudyne-Extravasation auftritt, ist die Infusion sofort zu stoppen. Das betroffene Areal ist sorgfältig vor direktem hellem Licht zu schützen, bis die Schwellungen und Farbveränderungen verschwunden sind. Zusätzlich sollten kalte Kompressen auf die Injektionsstelle aufgelegt werden. Um eine Extravasation zu vermeiden, sollte vor Beginn der Visudyne-Infusion ein einwandfreier venöser Zugang gelegt und überwacht werden. Für die Infusion sollte die größtmögliche Armvene, am besten die Kubitalvene, gewählt werden; kleine Venen am Handrücken sind zu vermeiden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Brustschmerz, vasovagale Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Visudyne-Infusionen wurden berichtet. Sowohl vasovagale Reaktionen als auch Überempfindlichkeitsreaktionen können mit generalisierten Symptomen wie Synkopen, Schwitzen, Schwindel, Hautausschlag, Atembeschwerden, Hitzegefühl und Änderungen des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz verbunden sein. In seltenen Fällen können diese Reaktionen schwer und möglicherweise

von Krämpfen begleitet sein. Patienten sollten während der Visudyne-Infusion engmaschig medizinisch überwacht werden.

Es wurden Fälle mit anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten beobachtet, die Visudyne erhielten. Falls es während oder nach einer Infusion zu einer anaphylaktischen oder anderen schwerwiegenden allergischen Reaktion kommen sollte, sollte die Anwendung von Visudyne sofort abgebrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Anästhesie

Es gibt keine klinischen Daten zur Anwendung von Visudyne bei anästhesierten Patienten. Wenn eine signifikant höhere als für den Menschen empfohlene Visudyne-Dosis als Bolus injiziert wurde, konnten bei sedierten oder anästhesierten Schweinen schwere hämodynamische Effekte einschließlich Todesfällen beobachtet werden, die möglicherweise auf eine Komplementaktivierung zurückzuführen sind. Die vorherige Gabe von Diphenhydramin reduzierte diese Effekte, woraus sich schließen lässt, dass Histamin in diesem Prozess eine Rolle spielt. Dieser Effekt wurde weder an wachen, nicht sedierten Schweinen oder anderen Tierarten, noch beim Menschen beobachtet. Bei einer 5-fach höheren als der in behandelten Patienten erwarteten maximalen Plasmakonzentration löste Verteporfin *in vitro* eine geringe Komplementaktivierung in humanem Blut aus. In klinischen Studien wurde keine klinisch relevante Komplementaktivierung beobachtet, allerdings wurde nach der Markteinführung im Rahmen der Überwachung von Arzneimittelrisiken über anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Patienten sollten daher während der Visudyne-Infusion engmaschig medizinisch überwacht werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn eine Visudyne-Behandlung unter Vollnarkose in Betracht gezogen wird.

Andere Warnhinweise

Visudyne enthält kleine Mengen Butylhydroxytoluol (E321). Dieser Inhaltsstoff reizt Augen, Haut und Schleimhäute. Wenn Sie direkt mit Visudyne in Berührung kommen, sollten Sie es gründlich mit Wasser abwaschen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt.

Andere photosensibilisierende Mittel

Möglicherweise kann die gleichzeitige Verwendung anderer photosensibilisierender Arzneimittel (z. B. Tetracycline, Sulfonamide, Phenothiazine, Sulfonylharnstoff, hypoglykämische Arzneimittel, Thiazid-Diuretika und Griseofulvin) die Lichtempfindlichkeit verstärken. Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Visudyne mit anderen photosensibilisierenden Arzneimitteln geboten (siehe „Photosensibilität und Lichtexposition“ in Abschnitt 4.4).

Substanzen, die die Aufnahme von Verteporfin in das Gefäßendothel erhöhen

Substanzen wie Calciumkanalblocker und Polymyxin B sowie Strahlentherapie verändern bekanntermaßen das Gefäßendothel. Basierend auf theoretisch ermittelten Daten und ungeachtet des Fehlens klinischer Belege, können diese Substanzen bei gleichzeitiger Anwendung zu einer erhöhten Gewebeaufnahme von Verteporfin führen.

Radikalfänger

Obwohl es keine klinischen Belege gibt, weisen theoretisch ermittelte Daten darauf hin, dass Antioxidantien (z. B. Beta-Carotin) oder Arzneimittel, die freie Radikale fangen (z. B. Dimethylsulfoxid (DMSO), Formiate, Mannitol oder Alkohol), die aktivierten Sauerstoffspezies, die durch Verteporfin gebildet werden, neutralisieren können. Dies führt zu einer abgeschwächten Wirksamkeit von Verteporfin.

Arzneimittel, die dem Verschluss der Blutgefäße entgegenwirken

Da ein Blutgefäßverschluss der wichtigste Wirkmechanismus von Verteporfin ist, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass Substanzen wie Vasodilatoren oder solche, die die Blutgerinnung und Thrombozytenaggregation vermindern (z. B. Thromboxan-A₂-Hemmer), der Wirkung von Verteporfin entgegensteuern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Verteporfin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierstudien haben bei einer Spezies (Ratte) teratogene Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Visudyne darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (nur wenn der Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt).

Stillzeit

Verteporfin und sein Diacid-Metabolit werden in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es sollte deshalb bei stillenden Müttern nicht angewendet werden. Andernfalls sollte für 48 Stunden nach der Visudyne-Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

Es gibt keine Fertilitätsdaten für Verteporfin. In präklinischen Studien konnten weder eine Beeinträchtigung der Fertilität noch eine Genotoxizität beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz ist unbekannt. Patienten in reproduktivem Alter sollten auf den Mangel von Fertilitätsdaten aufmerksam gemacht werden, und Visudyne sollte nur nach individueller Risiko-Nutzenabwägung verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Im Anschluss an die Visudyne-Behandlung können bei Patienten vorübergehende Sehstörungen wie abnormales Sehen, Visusverschlechterung oder Gesichtsfelddefekte auftreten, die die Fähigkeit Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigen können. Patienten sollten nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, solange diese Symptome anhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig und nur vorübergehender Natur. Unerwünschte Wirkungen bei Patienten mit pathologischer Myopie waren ähnlich wie die von Patienten mit AMD.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Visudyne (Verteporfin zur Injektion) sind Reaktionen am Verabreichungsort (Schmerz, Ödeme, Entzündung, Extravasation, Hautausschlag, Hämorrhagie, Discoloration) und Sehstörungen (undeutliches, verschwommenes Sehen, Photopsie, Visusverschlechterung und Gesichtsfelddefekte wie Skotom und schwarze Flecken).

Die unten genannten Nebenwirkungen sind möglicherweise auf die Visudyne-Behandlung zurückzuführen. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad präsentiert.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen ¹ .
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig	Hypercholesterinämie.
--------	-----------------------

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig	Ohnmacht, Kopfschmerzen, Schwindel ¹ .
Gelegentlich	Hyperästhesie.
Nicht bekannt	Vasovagale Reaktionen ¹ .

Augenerkrankungen

Häufig	Starke Reduktion des Visus ² , Sehstörungen wie Visusverschlechterung, undeutliches, verschwommenes Sehen sowie Photopsie, Gesichtsfelddefekte wie Skotom, graue oder dunkle Kreise und schwarze Flecken.
Gelegentlich	Netzhautablösung, retinale Hämorrhagie, Glaskörperhämorrhagie, Retinaödem.
Selten	Retinale Ischämie (Nonperfusion der retinalen oder chorioidalen Gefäße).
Nicht bekannt	Riss des retinalen Pigmentepithels, Makulaödem.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt	Myokardinfarkt ³ .
---------------	-------------------------------

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich	Hypertonie.
--------------	-------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig	Atemnot ¹ .
--------	------------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig	Übelkeit.
--------	-----------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig	Photosensibilisierungsreaktionen ⁴ .
Gelegentlich	Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz ¹ .

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig	Schmerz am Verabreichungsort, Ödeme am Verabreichungsort, Entzündung am Verabreichungsort, Extravasation am Verabreichungsort, Asthenie.
Gelegentlich	Überempfindlichkeit am Verabreichungsort, Hämorrhagie am Verabreichungsort, Discoloration am Verabreichungsort, Fieber Schmerz.
Selten	Unwohlsein ¹ .
Nicht bekannt	Bläschenbildung am Verabreichungsort, Nekrose an der Injektionsstelle.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig	Infusionsbedingte Brustschmerzen ⁵ , infusionsbedingte Reaktionen, welche sich meistens als Rückenschmerzen bemerkbar machen ^{5, 6} .
--------	---

¹ Vasovagale Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden im Zusammenhang mit Visudyne-Infusionen berichtet. Generalisierte Symptome können sein: Kopfschmerzen, Unwohlsein, Synkopen, Schwitzen, Schwindel, Hautausschlag, Urticaria, Pruritus, Atemnot, Hitzegefühl und Änderungen des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz. In seltenen Fällen können diese Reaktionen schwer und möglicherweise von Krämpfen begleitet sein.

- 2 Starke Visusabnahme (4 Zeilen und mehr) innerhalb von 7 Tagen nach der Behandlung trat bei 2,1 % der mit Verteporfin behandelten Patienten in den plazebokontrollierten okulären klinischen Phase III-Studien auf, während dies in unkontrollierten klinischen Studien nur bei weniger als 1 % der Patienten der Fall war. Das kam hauptsächlich bei AMD-Patienten mit ausschließlich okkulten (4,9 %) oder minimal klassischen CNV-Läsionen vor; bei Patienten aus der Plazebogruppe wurde über diese Nebenwirkung nicht berichtet. Bei einigen Patienten kam es zu einer Visuserholung.
- 3 Über Myokardinfarkte wurde speziell bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte berichtet, aufgetreten manchmal innerhalb von 48 Stunden nach der Infusion.
- 4 Photosensibilitätsreaktionen (bei 2,2 % aller Patienten in weniger als 1 % aller Visudyne-Behandlungen) manifestierten sich in Form von Sonnenbränden in Folge von Sonnenlichtexposition, die in der Regel 24 Stunden nach der Behandlung auftraten. Diese Nebenwirkung lässt sich vermeiden, wenn der Patient sich an die Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz vor Lichteinwirkung in Abschnitt 4.4 hält.
- 5 Infusionsbedingte Rücken- und Brustschmerzen, die in andere Bereiche wie Becken, Schultergürtel und Brustkorb ausstrahlen können, jedoch nicht auf diese Bereiche begrenzt sein müssen.
- 6 Das vermehrte Auftreten von Rückenschmerzen während der Infusion bei Visudyne-Patienten war nicht auf Hämolyse oder allergische Reaktionen zurückzuführen. Sie verschwanden in der Regel kurz nach der Infusion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung des Arzneimittels und/oder der Lichtapplikation am behandelten Auge kann zu einer nichtselektiven Durchblutungsstörung von normalen retinalen Blutgefäßen führen, wobei die Möglichkeit einer schweren Visusverschlechterung besteht.

Eine Überdosierung des Arzneimittels kann den Zeitraum der Lichtempfindlichkeit des Patienten verlängern. Daher sollten die Patienten in solchen Fällen den Zeitraum des Schutzes von Haut und Augen vor Sonnenlicht oder starkem künstlichem Licht entsprechend der Überdosierung verlängern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antineovaskuläre Mittel, ATC-Code: S01LA01

Wirkmechanismus

Verteporfin, auch bekannt als Benzoporphyrin-Derivat-Monosäure (BPD-MA), liegt als 1:1-Mischung der gleich aktiven Regioisomere BPD-MA_C und BPD-MA_D vor. Es wird als lichtaktivierbares Arzneimittel (Photosensibilisator) verwendet.

Die klinisch empfohlene Dosis von Verteporfin ist selbst nicht zytotoxisch. Es entstehen aber zytotoxische Produkte, wenn es in Gegenwart von Sauerstoff mit Licht aktiviert wird. Wenn die vom Porphyrin absorbierte Energie auf Sauerstoff übertragen wird, entsteht dabei hochreaktiver, kurzlebiger Singulett-Sauerstoff. Singulett-Sauerstoff verursacht innerhalb seiner Diffusionsreichweite Schäden an biologischen Strukturen. Dies führt zu lokalen vaskulären Verschlüssen, Zellschäden und, unter bestimmten Bedingungen, zum Zelltod.

Die Selektivität der PDT unter Verwendung von Verteporfin basiert neben der lokalisierten Lichtbestrahlung auf der selektiven und schnellen Aufnahme und Anreicherung von Verteporfin in schnell proliferierenden Zellen einschließlich des Endothels der chorioidalen Gefäßneubildungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Altersbezogene Makuladegeneration mit vorwiegend klassischen subfovealen Läsionen

Visudyne wurde in zwei randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studien (BPD OCR 002 A und B) Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration mit Photodynamischer Therapie [TAP]. Insgesamt nahmen 609 Patienten an den Studien teil (402 Visudyne, 207 Plazebo).

Das Ziel bestand darin, die langfristige Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der photodynamischen Therapie mit Verteporfin zur Begrenzung der Abnahme der Sehschärfe bei Patienten mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation infolge altersbezogener Makuladegeneration nachzuweisen.

Primäre Wirksamkeitsvariable war die Responderrate, definiert als der Anteil der Patienten, die im 12. Monat nach Beginn der Behandlung im Vergleich zu den Ausgangswerten weniger als 15 Buchstaben (entsprechend 3 Zeilen) an Sehschärfe verloren hatten (gemessen mit der ETDRS-Tafel).

Für die Behandlung galten folgende Einschlusskriterien: Patienten älter als 50 Jahre, Vorliegen von CNV infolge AMD, Vorhandensein klassischer Läsionskomponenten bei der CNV (definiert als gut abgegrenzte Fläche in der Fluorescein-Angiographie), CNV subfoveal lokalisiert (geometrisches Zentrum der fovealen avaskulären Zone eingeschlossen), Fläche der klassischen plus okkulten CNV ≥ 50 % der gesamten Läsionsoberfläche, größte lineare Ausdehnung der gesamten Läsion ≤ 9 Papillenflächen (nach Macular Photocoagulation Study (MPS)-Kriterien) und eine bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 34 und 73 Buchstaben (d. h. ungefähr 20/40 und 20/200) beim behandelten Auge. Das Vorhandensein okkulten CNV-Läsionen (Fluoreszenz im Angiogramm nicht gut abgegrenzt) galt nicht als Ausschlusskriterium.

Die Ergebnisse zeigen, dass Visudyne Plazebo nach 12 Monaten hinsichtlich des Anteils der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, statistisch überlegen war. Die Studien zeigten einen Unterschied von 15 % zwischen den Behandlungsgruppen (61 % bei mit Visudyne behandelten Patienten im Vergleich zu 46 % bei mit Plazebo behandelten Patienten, $p < 0,001$, ITT-Analyse). Dieser 15 %-ige Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestätigte sich nach 24 Monaten (53 % Visudyne versus 38 % Plazebo, $p < 0,001$).

Bei der Untergruppe der Patienten mit vorwiegend klassischen CNV-Läsionen (N=243; Visudyne 159, Plazebo 84) war ein größerer Behandlungserfolg wahrscheinlicher. Nach 12 Monaten zeigte sich bei diesen Patienten ein Unterschied von 28 % zwischen den Behandlungsgruppen (67 % bei den Visudyne-Patienten im Vergleich zu 39 % bei den Plazebo-Patienten, $p < 0,001$); dieser Erfolg blieb auch nach 24 Monaten erhalten (59 % versus 31 %, $p < 0,001$).

Im Zusammenhang mit der TAP-Extension:

Bei Patienten, welche nach 24 Monaten Visudyne-Behandlung erneut mit kontrolliertem, nicht verblindetem Visudyne wie vorgesehen behandelt wurden, zeigten die Langzeit-Beobachtungsdaten, dass der Zustand nach 24 Monaten über die Zeitdauer von 60 Monaten erhalten blieb.

In der TAP-Studie betrug die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen bei allen Läsionstypen im ersten Jahr nach der Erstdiagnose 3,5 und im zweiten Jahr 2,4 für die randomisierte, plazebokontrollierte Phase und 1,3 im dritten Jahr, 0,4 im vierten Jahr und 0,1 im fünften Jahr für die nicht verblindete Extensionsphase.

Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitsrisiken festgestellt.

Altersbezogene Makuladegeneration mit okkulter CNV ohne klassische Anteile

Der Nutzen des Produktes bei AMD-Patienten mit okkulten subfovealer CNV, bei denen eine Progression der Erkrankung in jüngster Vergangenheit erfolgte oder noch andauert, ist nicht konsistent belegt.

Zwei 24-monatige, randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien (BPD OCR 003 AMD, oder Verteporfin in photodynamischer AMD-Therapie [VIP-AMD], und BPD OCR 013, oder Visudyne bei okkulten chorioidaler Neovaskularisation [VIO]) wurden bei Patienten mit AMD durchgeführt, bei denen die subfoveale, okkulte CNV ohne klassische Anteile vorlag.

Die VIO Studie (BPD OCR 013) schloss Patienten mit subfovealer, okkulten CNV ohne klassische Anteile und einem Visus von 73-34 Buchstaben (20/40-20/200) sowie Patienten mit Läsionen >4 Papillenflächen (MPS), deren Visus <65 Buchstaben (<20/50) war, ein. In diese Studie wurden 364 Patienten (244 Verteporfin, 120 Plazebo) eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war identisch wie in der TAP-Studie (siehe oben) mit einem zusätzlichen Endpunkt nach 24 Monaten. Ein weiterer Wirksamkeitsparameter wurde wie folgt definiert: Der Anteil an Patienten, die weniger als 30 Buchstaben (äquivalent zu 6 Linien) Sehverlust nach 12 und 24 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert hatten. Die Studie zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede der primären Endpunkte nach 12 Monaten (Anteil der Patienten, die weniger als 15 Buchstaben verlieren 62,7 % versus 55,0 %, $p=0,150$; Anteil der Patienten, die weniger als 30 Buchstaben verlieren 84,0 % versus 83,3 %, $p=0,868$) oder nach 24 Monaten (Anteil der Patienten, die weniger als 15 Buchstaben verlieren 53,3 % versus 47,5 %, $p=0,300$; Anteil der Patienten, die weniger als 30 Buchstaben verlieren 77,5 % versus 75,0 %, $p=0,602$). Im Vergleich zu Plazebo traten bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Visudyne behandelt wurden unerwünschte Ereignisse (88,1 % versus 81,7 %), assoziierte unerwünschte Ereignisse (23,0 % versus 7,5 %), Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (11,9 % versus 3,3 %) und Ereignisse, die zum Tode führten ($n=10$ [4,1 %] versus $n=1$ [0,8 %]), auf. Keiner der Todesfälle wurde auf die Behandlung als Ursache zurückgeführt.

In die VIP-AMD-Studie waren Patienten mit subfovealer, okkulten CNV ohne klassische Anteile und einem Visus von >50 Buchstaben (20/100) eingeschlossen. Diese Studie schloss auch Patienten mit klassischer CNV und einem Visus von >70 Buchstaben (20/40) ein. Insgesamt wurden 339 Patienten (225 Verteporfin, 114 Plazebo) in diese Studie eingeschlossen. Es wurde derselbe Wirksamkeitsparameter verwendet wie in der TAP- und VIO-Studie (siehe oben). Nach 12 Monaten zeigte die Studie keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich der primären Wirksamkeitsparameter (Responderrate 49,3 % versus 45,6 %, $p=0,517$). Nach 24 Monaten wurde ein statistisch signifikanter Unterschied von 12,9 % zu Gunsten von Visudyne im Vergleich zu Plazebo beobachtet (46,2 % versus 33,3 %, $p=0,023$). Eine Gruppe von Patienten mit okkulten CNV ohne klassische Anteile ($n=258$) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied von 13,7 % zu Gunsten von Visudyne verglichen mit Plazebo (45,2 % versus 31,5 %, $p=0,032$). Im Vergleich zu Plazebo traten bei einem höheren Anteil der Patienten, die mit Visudyne behandelt wurden, unerwünschte Ereignisse (89,3 % versus 82,5 %), assoziierte unerwünschte Ereignisse (42,7 % versus 18,4 %) und Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten (6,2 % versus 0,9 %). Ereignisse, die zum Tode führten, waren bei Visudyne-behandelten Patienten seltener zu beobachten ($n=4$ [1,8 %] versus $n=3$ [2,6 %]); keiner der Todesfälle wurde auf die Behandlung als Ursache zurückgeführt.

Pathologische Myopie

Eine multizentrische, doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studie (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) wurde bei Patienten mit subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen infolge pathologischer Myopie durchgeführt. Insgesamt wurden 120 Patienten (81 Visudyne, 39 Plazebo) in die Studie eingeschlossen. Die Dosierungen und die Wiederbehandlungen erfolgten analog den AMD-Studien.

Nach 12 Monaten zeigte sich ein Vorteil von Visudyne für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Anzahl der Patienten mit einem Visusverlust kleiner 3 Zeilen) - 86 % für Visudyne versus 67 % für

Plazebo, $p=0,011$. Der Anteil der Patienten mit einem Visusverlust kleiner 1,5 Zeilen betrug für Visudyne 72 % und 44 % für Plazebo ($p=0,003$).

Nach 24 Monaten hatten 79 % der Visudyne-Patienten versus 72 % der Plazebo-Patienten einen Visusverlust kleiner 3 Zeilen ($p=0,38$). Der Anteil der Patienten mit einem Visusverlust kleiner 1,5 Zeilen betrug für Visudyne 64 % und 49 % für Plazebo ($p=0,106$).

Dies deutet darauf hin, dass der Vorteil mit der Zeit hin kleiner werden könnte.

Im Zusammenhang mit der VIP-PM-Extension:

Bei Patienten, welche wie vorgesehen nach 24 Monaten Visudyne-Behandlung erneut in einer kontrollierten, nicht verblindeten Therapie mit Visudyne behandelt wurden, zeigten die Langzeit-Beobachtungsdaten, dass der Zustand nach 24 Monaten über die Zeitdauer von 60 Monaten erhalten blieb.

In der VIP-PM-Studie bei pathologischer Myopie lag die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen im ersten Jahr nach der Erstdiagnose bei 3,5 und im zweiten Jahr bei 1,8 in der randomisierten, plazebokontrollierten Phase und im dritten Jahr bei 0,4, im vierten Jahr bei 0,2 und im fünften Jahr bei 0,1 in der nicht verblindeten Extensionsphase.

Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitsrisiken festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die beiden Regioisomere von Verteporfin zeigen vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften für Verteilung und Elimination und werden daher aus der pharmakokinetischen Perspektive in ihrer Gesamtheit als Verteporfin betrachtet.

Verteilung

C_{max} beträgt nach einer 10-minütigen Infusion von 6 bzw. 12 mg/m^2 Körperoberfläche in der Zielpopulation ungefähr 1,5 bzw. 3,5 $\mu g/ml$. Ein Verteilungsvolumen von 0,60 l/kg im Steady State und eine Clearance von 101 ml/h/kg wurden nach einer 10-minütigen Infusion im Dosisbereich von 3-14 mg/m^2 ermittelt. Bei jeder verabreichten Visudyne-Dosis wurde eine maximal 2-fache inter-individuelle Abweichung der Plasmakonzentration bei C_{max} (unmittelbar nach Ende der Infusion) und zum Zeitpunkt der Lichtapplikation festgestellt.

Im menschlichen Blut sind 90 % des Verteporfins mit dem Plasma und 10 % mit Blutzellen assoziiert, wovon sehr wenig membrangebunden vorliegt. Im menschlichen Plasma sind 90 % des Verteporfins mit Lipoprotein-Fractionen und etwa 6 % mit Albumin assoziiert.

Biotransformation

Die Estergruppe von Verteporfin wird über Plasma-Esterasen und hepatische Esterasen hydrolysiert, was zur Entstehung von Benzoporphyrin-Derivat-Diacid (BPD-DA) führt. BPD-DA ist ebenfalls ein Photosensibilisator, doch die systemische Exposition bei BPD-DA ist gering (sie entspricht nur 5-10 % der Exposition von Verteporfin, was darauf hindeutet, dass der größte Teil des Wirkstoffes unverändert ausgeschieden wird). *In-vitro*-Studien zeigten keine signifikante Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen am oxidativen Metabolismus.

Elimination

Die mittlere Plasma-Halbwertszeit lag bei Verteporfin bei ungefähr 5-6 Stunden.

Die Ausscheidung von Verteporfin und BPD-DA im menschlichen Urin betrug zusammen weniger als 1 %, was auf eine Ausscheidung durch die Galle hindeutet.

Linearität/Nicht-Linearität

Das Ausmaß der Exposition und die maximale Plasmakonzentration sind proportional zur Dosis zwischen 6 und 20 mg/m².

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Auch wenn die mittleren Plasmawerte C_{max} und AUC bei älteren Patienten, die Verteporfin erhielten, höher sind als die bei jungen Versuchspersonen oder Patienten, werden diese Unterschiede nicht als klinisch signifikant erachtet.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer Studie an Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (definiert durch das Vorliegen von zwei anormalen Leberfunktionstests bei der Studienaufnahme) unterschieden sich AUC und C_{max} nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Die Halbwertszeit war jedoch signifikant um etwa 20 % erhöht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es sind keine Studien zur Pharmakokinetik von Verteporfin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bekannt. Die renale Ausscheidung von Verteporfin und seiner Metabolite ist minimal (<1 % der Verteporfin-Dosis) und daher sind klinisch signifikante Änderungen der Verteporfin-Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unwahrscheinlich.

Ethnische Gruppen

Die Pharmakokinetik von Verteporfin hat sich bei gesunden kaukasischen und japanischen Männern nach einer Dosis von 6 mg/m² durch eine 10-minütige Infusion als ähnlich erwiesen.

Geschlechterunterschiede

In der vorgesehenen Dosis werden die pharmakokinetischen Parameter nicht signifikant durch das Geschlecht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei einmaliger und bei wiederholter Verabreichung

Die akute und lichtabhängige Toxizität von Verteporfin ist durch dosisabhängige, lokale Tiefengewebsschädigung als Folge des pharmakologischen Effektes einer PDT mit Verteporfin gekennzeichnet. Die Toxizität, die nach Mehrfachgabe von Verteporfin ohne Lichteinwirkung beobachtet wurde, war hauptsächlich mit Wirkungen auf das hämatopoetische System verbunden. Das Ausmaß und die Schwere dieser Effekte stimmten in allen Studien überein und waren von der Arzneimitteldosis und der Dosierungsdauer abhängig.

Ophthalmologische Toxizität

Das Ausmaß der okularen Toxizität bei gesunden Hasen und Affen, vor allem auf die Retina/Chorioidea, korrelierte mit der Arzneimitteldosis, der Lichtdosis und den Zeiten der Lichtbehandlung. Eine Studie zur retinalen Toxizität an gesunden Hunden mit intravenösem Verteporfin und Umgebungslicht auf den Augen zeigte keine behandlungsabhängige okulare Toxizität.

Reproduktionstoxizität

Trächtige Ratten zeigten nach intravenösen Verteporfindosen von 10 mg/kg/Tag (etwa das 40-Fache der Humandosis von 6 mg/m² basierend auf AUC_{inf} bei weiblichen Ratten) eine erhöhte Inzidenz von Anophthalmie/Mikrophthalmie. Dosen von 25 mg/kg/Tag (etwa das 125-Fache der Humandosis von 6 mg/m² basierend auf AUC_{inf} bei weiblichen Ratten) waren mit einer erhöhten Inzidenz von Rippenverformungen und Anophthalmie/Mikrophthalmie verbunden. Es wurden keine teratogenen

Wirkungen bei Kaninchen bei einer Dosis bis zu 10 mg/kg/Tag (etwa das 20-Fache der Humandosis von 6 mg/m² basierend auf der Körperoberfläche) festgestellt.

Bei Ratten konnten keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität im Anschluss an die intravenöse Verabreichung von Verteporfin bei Injektion von bis zu 10 mg/kg/Tag festgestellt werden (etwa das 60- bzw. 40-Fache der Humandosis von 6 mg/m² basierend auf AUC_{inf} bei männlichen bzw. weiblichen Ratten).

Kanzerogenität

Zur Bewertung des kanzerogenen Potentials von Verteporfin wurden keine Studien durchgeführt.

Mutagenität

Bei den üblichen genotoxischen Untersuchungen erwies sich Verteporfin als nicht genotoxisch, unabhängig davon, ob es bei Licht oder ohne Lichteinwirkung verabreicht wurde. Allerdings verursacht die Photodynamische Therapie (PDT) die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und ist dafür bekannt, DNA-Schäden zu verursachen. Diese umfassen DNA-Strangbrüche, alkalilabile Stellen, DNA-Abbau und DNA-Protein-Vernetzung und können Chromosomenaberration, Schwesterchromatidaustausch und Mutationen zur Folge haben. Es ist nicht bekannt, wie das Potenzial für DNA-Schäden mit PDT-Agenzien auf das menschliche Risiko übertragen werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactosemonohydrat
(3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Eigelb
Colfosceriltetradecanoat
Palmitoylascorbinsäure
Butylhydroxytoluol (E321)

6.2 Inkompatibilitäten

Visudyne bildet in Natriumchloridlösungen einen Niederschlag. Keine normalen Natriumchloridlösungen oder andere parenterale Lösungen verwenden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit in der ungeöffneten Durchstechflasche

4 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution und Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 4 Stunden bei einer Temperatur von 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeit und die Lagerbedingungen vor Verwendung in der Verantwortung des Anwenders; normalerweise ist es bei Aufbewahrung unterhalb 25°C und vor Licht geschützt nicht länger als 4 Stunden haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Einmal-Durchstechflasche (Typ I), mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Abziehkappe.

Die Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Visudyne in 7,0 ml Wasser für Injektionszwecke lösen, um 7,5 ml einer 2,0 mg/ml konzentrierten Lösung zu erhalten. Rekonstituiertes Visudyne ist eine undurchsichtige dunkelgrüne Lösung. Es wird empfohlen, das rekonstituierte Visudyne vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung zu kontrollieren. Die erforderliche Menge Visudyne-Lösung mit Dextrose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung auf ein Endvolumen von 30 ml verdünnen, sodass die Dosierung 6 mg/m² Körperoberfläche beträgt (siehe Abschnitt 4.2). Natriumchloridlösung darf nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2). Die Benutzung eines Standard-Infusionsfilters mit hydrophilen Filtermembranen (z. B. Polyethersulfon) und einer Porengröße, die nicht kleiner als 1,2 µm ist, wird empfohlen.

Die Durchstechflasche und die übrig gebliebene rekonstituierte Lösung sollen nach erstmaliger Anwendung verworfen werden.

Falls Flüssigkeit verschüttet wird, sollte diese aufgefangen und mit einem feuchten Lappen aufgewischt werden. Nicht in Kontakt mit Augen und Haut bringen. Es wird empfohlen, Gummihandschuhe zu tragen und die Augen zu schützen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/140/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

02.09.2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.