

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Visudyne 15 mg poeder voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 15 mg verteporfine.

Na reconstitutie bevat 1 ml 2 mg verteporfine. 7,5 ml gereconstitueerde oplossing bevat 15 mg verteporfine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Donkergroen tot zwart poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Visudyne is geïndiceerd voor de behandeling van

- volwassenen met exsudatieve (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) met overwegend klassieke subfoveale choroïdale neovascularisatie (CNV) of
- volwassenen met subfoveale choroïdale neovascularisatie veroorzaakt door pathologische myopie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Visudyne mag enkel toegediend worden door oftalmologen die ervaring hebben met de behandeling van patiënten met leeftijdsgebonden maculadegeneratie of pathologische myopie.

### Dosering

#### Volwassenen, inclusief ouderen (≥65 jaar)

De fotodynamische therapie (FDT) met Visudyne gebeurt in twee stappen:

De eerste stap bestaat uit een tien minuten durend intraveneus infuus met Visudyne met een dosis van 6 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, verdund in 30 ml infusievloeistof (zie rubriek 6.6).

De tweede stap is de lichtactivering van Visudyne vijftien minuten na de start van het infuus (zie "Wijze van toediening").

De patiënt moet om de 3 maanden opnieuw onderzocht worden. In het geval van nieuwe CNV-lekkage mag de behandeling met Visudyne tot 4 maal per jaar herhaald worden.

#### Behandeling van het tweede oog met Visudyne

Er zijn geen klinische gegevens om gelijktijdige behandeling van het tweede oog te onderbouwen. Indien behandeling van het tweede oog echter nodig geacht wordt, moet licht aan het tweede oog worden toegediend, onmiddellijk na de toediening van licht aan het eerste oog maar niet later dan 20 minuten na de start van de infusie.

#### Speciale populaties

##### Leverfunctiestoornissen

Behandeling met Visudyne dient zorgvuldig te worden overwogen bij patiënten met matige leverdisfunctie of galwegobstructie. Er is geen ervaring bij deze patiënten. Aangezien verteporfine voornamelijk via de gal (lever) wordt uitgescheiden, is een toegenomen blootstelling aan verteporfine mogelijk. Blootstelling aan verteporfine is niet significant verhoogd bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis (zie "Biotransformatie" en "Eliminatie" in rubriek 5.2) en behoeft geen dosisaanpassing.

Visudyne is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

##### Nierfunctiestoornissen

Visudyne is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De farmacologische eigenschappen geven echter geen aanleiding om de dosis aan te passen (zie "Biotransformatie" en "Eliminatie" in rubriek 5.2).

##### Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Visudyne bij pediatische patiënten zijn niet vastgesteld. Visudyne is niet geïndiceerd in deze populatie.

#### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze infusie.

Voor de lichtactivering van Visudyne wordt een diodelaser gebruikt die niet-thermisch rood licht (golflengte 689 nm ± 3 nm) gebruikt met behulp van een op een spleetlamp gemonteerd vezeloptisch apparaat en een geschikte contactlens. Bij de aanbevolen lichtintensiteit van 600 mW/cm<sup>2</sup> duurt het 83 seconden om de vereiste lichtdosis van 50 J/cm<sup>2</sup> te leveren.

De grootste lineaire omvang van de neovasculaire choroidea-laesie wordt door middel van fluorescentie-angiografie en fundusfotografie bepaald. Een funduscamera met een vergroting in het bereik tussen 2,4 – 2,6X wordt aanbevolen. Alle neovascularisaties, bloed en/of geblokkeerde fluorescentie moeten gedekt worden door de "behandelbundel". Om er zeker van te zijn dat ook slecht afgebakende laesie-randen behandeld worden, dient men een additionele marge van 500 µm toe te voegen rondom de zichtbare laesie. De nasale rand van de behandelingslichtbundel moet zich op minstens 200 µm afstand van de temporale begrenzing van de optische schijf bevinden. In de klinische onderzoeken bedroeg de maximale grootte van de lichtbundel 6.400 µm voor de eerste behandeling. Voor behandeling van laesies die groter zijn dan de maximale grootte van de behandelingsbundel, dient het licht gericht te worden op de grootst mogelijke oppervlakte van de actieve laesie.

Om een optimaal behandelingseffect te bereiken is het belangrijk de hierboven vermelde aanbevelingen op te volgen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Visudyne is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met porfyrie en bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie "Leverfunctiestoornissen" in rubriek 4.2).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Fotosensitiviteit en blootstelling aan licht

Patiënten die Visudyne krijgen, vertonen gedurende 48 uur na het infuus fotosensitiviteit. Gedurende die periode moeten de patiënten vermijden dat onbeschermdde huid, de ogen of andere lichaamsorganen blootgesteld worden aan direct zonlicht of fel kunstlicht, zoals in zonnestudio's, heldere halogeenvlucht of zeer sterke verlichting in operatiekamers of behandelkamers van de tandarts. Langdurige blootstelling aan licht van lichtgevende medische hulpmiddelen, zoals pulse-oximeters, moet ook worden vermeden gedurende 48 uur na toediening van Visudyne.

Indien patiënten zich gedurende de eerste 48 uur na de behandeling buiten in het daglicht moeten begeven, dienen zij de huid en ogen te beschermen door het dragen van beschermende kleding en een donkere zonnebril. UV-zonneschermen zijn niet effectief bij de bescherming tegen lichtgevoelighedsreacties.

Omgevingslicht binnenskamers is veilig. Patiënten hoeven niet in het donker te blijven en dienen aangemoedigd te worden hun huid bloot te stellen aan omgevingslicht binnenskamers. Dit zorgt er namelijk voor dat het geneesmiddel snel wordt afgevoerd via de huid door middel van een proces genaamd 'photobleaching'.

### Gebruik bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen of galwegobstructie

Visudyne dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen of galwegobstructie daar geen ervaring is opgedaan bij deze patiënten. Aangezien verteporfine voornamelijk via de gal (lever) wordt uitgescheiden, is een verhoogde blootstelling aan verteporfine mogelijk.

### Risico op ernstige afname van het gezichtsvermogen

Patiënten die een ernstige afname van het gezichtsvermogen ervaren (gelijk aan 4 regels of meer) binnen een week na de behandeling mogen niet opnieuw behandeld worden totdat hun gezichtsvermogen tenminste volledig hersteld is tot het niveau van voor de behandeling en de potentiële voor- en nadelen van een voortzetting van de behandeling door de behandelende arts zorgvuldig zijn overwogen.

### Extravasatie van de oplossing voor infusie

Extravasatie van Visudyne, in het bijzonder als de aangetaste plaats wordt blootgesteld aan licht, kan ernstige pijn, ontsteking, zwelling, blaarvorming of verkleuring op de infusieplaats veroorzaken. Voor de vermindering van de pijn kunnen pijnstillers noodzakelijk zijn. Lokale (huid) necrose op de infusieplaats na extravasatie werd eveneens gemeld. In geval van extravasatie moet de infusie onmiddellijk gestopt worden. Bescherm het aangedane gebied grondig tegen helder direct licht totdat de zwelling en de verkleuring verdwenen zijn en plaats koude kompressen op de infusieplaats. Om extravasatie te vermijden moet een permanent intraveneus infuus aangelegd worden voordat de infusie met Visudyne gestart wordt. De infusie moet nauwlettend gevolgd worden. Voor de infusie moet de grootst mogelijke armader, bij voorkeur aan de voorzijde van de elleboog, gebruikt worden; kleine aders op de bovenzijde van de hand moeten worden vermeden.

### Overgevoelighedsreacties

Pijn op de borst, vasovagale reacties en overgevoelighedsreacties gerelateerd aan infusie met Visudyne, zijn gemeld. Beide reacties, zowel de vasovagale reacties als de overgevoelighedsreacties, kunnen samengaan met algemene symptomen als syncope, zweten, duizeligheid, huiduitslag, dyspnoe, blozen en veranderingen in bloeddruk en hartslag. In zeldzame gevallen kunnen deze reacties ernstig zijn en mogelijk convulsies omvatten. De patiënten moeten onder streng medisch toezicht gehouden worden gedurende de infusie van Visudyne.

Gevalen van anafylactische reacties zijn waargenomen bij patiënten die Visudyne kregen. Als er tijdens of na de infusie een anafylactische of andere ernstige allergische reactie optreedt, moet de toediening van Visudyne onmiddellijk worden gestaakt en moet een geschikte behandeling worden gestart.

### Anesthesie

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Visudyne bij patiënten onder anesthesie. Bij gesedeerde varkens of varkens onder anesthesie veroorzaakte een dosis Visudyne, die significant hoger was dan de bij patiënten aanbevolen dosering, en die toegediend werd als een bolusinjectie, ernstige hemodynamische effecten, inclusief de dood, waarschijnlijk ten gevolge van complementactivering. Voorbehandeling met difenhydramine verminderde deze effecten, wat erop wijst dat histamine een rol zou kunnen spelen in dit proces. Dit effect werd niet bij niet-gesedeerde varkens bij bewustzijn of bij andere species, inclusief de mens waargenomen. Een dosis verteporfine van meer dan 5 maal de verwachte maximale plasmaconcentratie bij behandelde patiënten veroorzaakte een laag niveau van complementactivering in menselijk bloed *in vitro*. Er werd geen klinisch relevante complementactivering gerapporteerd in de klinische onderzoeken, maar anafylactische reacties zijn gemeld gedurende postmarketing surveillance. De patiënten moeten onder streng medisch toezicht gehouden worden gedurende de infusie van Visudyne en voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met Visudyne onder algehele anesthesie overwogen wordt.

### Overig

Visudyne bevat kleine hoeveelheden gebutyleerd hydroxytolueen (E321) dat de ogen, huid en slijmvliezen kan irriteren. Daarom moet het met veel water worden afgespoeld in geval van direct contact.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij de mens.

### Andere fotosensibiliserende middelen

Het is mogelijk dat het gelijktijdig gebruik van andere fotosensibiliserende geneesmiddelen (bijv. tetracyclines, sulfonamiden, fenothiazines, sulfonyleureumderivaten, hypoglycaemica, thiazide-diuretica en griseofulvine) de kans op lichtgevoeligheidsreacties vergroot. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Visudyne gelijktijdig wordt gebruikt met andere fotosensibiliserende geneesmiddelen (zie "Fotosensitiviteit en blootstelling aan licht" in rubriek 4.4).

### Middelen die de opname van verteporfine in het vasculaire endotheel verhogen

Van middelen zoals calciumkanaalblockers, polymyxine-B en van stralingstherapie is bekend dat ze het vasculaire endotheel veranderen. Gebaseerd op theoretische gegevens en ondanks het ontbreken van klinisch bewijs, kunnen deze middelen leiden tot een verhoogde weefselopname van verteporfine bij gelijktijdig gebruik.

### Vrije-radicalenvangers

Alhoewel er geen klinisch bewijs is, duiden theoretische gegevens erop dat antioxidanten (bijv. bètacaroteen) of geneesmiddelen die vrije radicalen wegvangen (bijv. dimethylsulfoxide (DMSO), formiaat, mannitol of alcohol) de geactiveerde zuurstofsoorten, gevormd door verteporfine, zouden kunnen vernietigen, wat resulteert in een verminderde werking van verteporfine.

### Geneesmiddelen die bloedvatocclusie tegengaan

Aangezien bloedvatocclusie het belangrijkste werkingsmechanisme is van verteporfine, is er een theoretische mogelijkheid dat middelen zoals vasodilatoren en middelen die stolling en plaatjesaggregatie verminderen (bijv. tromboxaan-A2-remmers) de werking van verteporfine kunnen antagoneren.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er zijn voor verteporfine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Onderzoeken bij dieren hebben teratogene effecten in één soort (rat) aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Visudyne dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk (alleen als het voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus).

### Borstvoeding

Verteporfine en de dizuurmetabooliet worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Het mag derhalve niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven, tenzij de borstvoeding gedurende 48 uur na toediening wordt onderbroken.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over verteporfine en het effect op vruchtbaarheid bij de mens. In niet-klinische studies is er geen vermindering van de vruchtbaarheid en geen genotoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). De klinische betekenis is niet bekend. Patiënten in de vruchtbare leeftijd dienen te worden gewezen op het gebrek aan gegevens over vruchtbaarheid en Visudyne dient alleen te worden toegediend na overweging van de individuele risico's en voordelen.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Na een behandeling met Visudyne kunnen zich bij patiënten gezichtsstoornissen van voorbijgaande aard ontwikkelen, zoals abnormaal gezichtsvermogen, afname van het gezichtsvermogen of afwijkingen van het gezichtsveld, welke de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen nadelig kunnen beïnvloeden. Patiënten dienen niet te rijden of machines te bedienen zolang deze symptomen aanhouden.

## 4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen waren mild tot matig en van voorbijgaande aard. Bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten met pathologische myopie waren vergelijkbaar met de effecten die gemeld zijn bij patiënten met LMD.

De meest gemelde bijwerkingen van Visudyne (verteporfine voor infusie) zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, oedeem, ontsteking, extravasatie, uitslag, bloeding, verkleuring) en vermindering van het gezichtsvermogen (waaronder wazig en onduidelijk zien, fotopsie, verminderde gezichtsscherpte en gezichtsveldstoornissen, waaronder scotoma en zwarte vlekken).

De volgende bijwerkingen worden geacht mogelijk gerelateerd te zijn aan Visudyne-behandeling. De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie volgens de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

### **Immuunsysteemaandoeningen**

Vaak Overgevoeligheid<sup>1</sup>.

Niet bekend Anafylactische reactie.

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Vaak Hypercholesterolemie.

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak Syncope, hoofdpijn, duizeligheid<sup>1</sup>.

Soms Hyperesthesie.

Niet bekend Vasovagale reacties<sup>1</sup>.

### **Oogaandoeningen**

Vaak Ernstig verminderde gezichtsscherpte<sup>2</sup>, visuele stoornissen zoals verminderde gezichtsscherpte, wazig en onduidelijk zien, of fotopsie, gezichtsveldstoornissen zoals scotoma, grijze of donkere halo's en zwarte vlekken.

Soms Netviesloslating, retinale bloeding, vitreuze bloeding, retinaal oedeem.

Zelden Retinale ischemie (non-perfusie van retinale of choroïdale vaten).

Niet bekend Scheuring van het retinale pigmentepitheel, macula-oedeem.

### **Hartaandoeningen**

Niet bekend Myocardinfarct<sup>3</sup>.

### **Bloedvataandoeningen**

Soms Hypertensie.

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Vaak Dyspnoe<sup>1</sup>.

### **Maagdarmsstelselaandoeningen**

Vaak Misselijkheid.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak Fotosensitiviteitsreactie<sup>4</sup>.

Soms Huiduitslag, urticaria, jeuk<sup>1</sup>.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak Pijn op de injectieplaats, oedeem op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, extravasatie op de injectieplaats, asthenie.

Soms Overgevoeligheid op de injectieplaats, bloeding op de injectieplaats, verkleuring op de injectieplaats, koorts, pijn.

Zelden Malaise<sup>1</sup>.

Niet bekend

Blaasjes op de injectieplaats, necrose op de injectieplaats.

#### **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**

Vaak

Pijn op de borst die verband houdt met de infusie<sup>5</sup>, infusiegerelateerde reactie die zich in de eerste plaats voordoet als rugpijn<sup>5, 6</sup>.

<sup>1</sup> Vasovagale reacties en overgevoelighedsreacties gerelateerd aan infusie met Visudyne, zijn gemeld. Algemene symptomen kunnen omvatten: hoofdpijn, malaise, syncope, hyperhydrose, duizeligheid, huiduitslag, urticaria, jeuk, dyspnoe, blozen en wijzigingen in bloeddruk en hartslag. In zeldzame gevallen kunnen deze reacties ernstig zijn en mogelijk convulsies omvatten.

<sup>2</sup> Ernstig verminderde gezichtsscherpte, overeenkomend met 4 lijnen of meer, binnen zeven dagen na behandeling, werd gemeld bij 2,1% van de met verteporfine behandelde patiënten in het placebo-gecontroleerde oculaire Fase III klinische onderzoeken en bij minder dan 1% van de patiënten in ongecontroleerde klinische onderzoeken. De reactie trad voornamelijk op bij patiënten met LMD met alleen occulte (4,9%) of minimale klassieke CNV-laesies en werd niet gemeld door patiënten die met placebo werden behandeld. Gedeeltelijk herstel van het gezichtsvermogen werd waargenomen bij sommige patiënten.

<sup>3</sup> Myocardinfarct werd gemeld, met name bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, soms binnen 48 uur na de infusie.

<sup>4</sup> Fotosensitiviteitsreacties (bij 2,2% van de patiënten en < 1% van de Visudyne-behandelingen) traden op in de vorm van zonnebrand na blootstelling aan zonlicht, gewoonlijk binnen 24 uur van de Visudyne-behandeling. Dergelijke reacties moeten worden vermeden door het opvolgen van de instructies betreffende bescherming tegen fotosensitiviteitsreacties, beschreven in rubriek 4.4.

<sup>5</sup> Pijn in de rug en op de borst, die verband houdt met de infusie, kan uitstralen naar andere gebieden, waaronder maar niet beperkt tot het bekken, de schoudergordel of de ribbenkast.

<sup>6</sup> De hogere incidentie van rugpijn tijdens de infusie in de Visudyne-groep werd niet geassocieerd met enig bewijs van hemolyse of allergische reactie. De rugpijn verdween doorgaans aan het eind van de infusie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Overdosis van het geneesmiddel en/of licht in het te behandelen oog kan een non-selectieve non-perfusie van de normale retinale vaten tot gevolg hebben, met mogelijk een ernstige afname van het gezichtsvermogen.

Een overdosis van het geneesmiddel kan resulteren in een verlenging van de periode waarin de patiënt gevoelig blijft voor licht. In zulke gevallen moet de patiënt de huid en het oog tegen direct zonlicht of helder kunstlicht blijven beschermen voor een periode die evenredig is aan de toegediende overdosis.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ophthalmologica, Antineovascularisatiemiddelen, ATC-code: S01LA01

#### Werkingsmechanisme

Verteporfine, ook wel vermeld als een monozuurderivaat van benzoporfyrine (BPD-MA), bestaat uit een 1:1 mengsel van de even zo actieve regio-isomeren BPD-MA<sub>C</sub> en BPD-MA<sub>D</sub>. Het wordt gebruikt als een door licht geactiveerd geneesmiddel (fotosensitizer).

Op zich is de klinisch aanbevolen dosis verteporfine niet cytotoxisch. Het produceert alleen cytotoxische stoffen wanneer het geactiveerd wordt door licht in aanwezigheid van zuurstof. Wanneer door porfyryne geabsorbeerde energie wordt overgedragen aan zuurstof, wordt er hoogst reactieve, vrije zuurstof geproduceerd. Vrije zuurstof beschadigt de biologische structuren binnen het diffusiegebied hetgeen lokale vasculaire occlusie, beschadiging van cellen en onder bepaalde omstandigheden celdood tot gevolg heeft.

De selectiviteit van FDT met behulp van verteporfine berust, naast de plaatselijke blootstelling aan licht, op een selectieve en snelle opname en retentie van verteporfine door snel woekerende cellen, inclusief het endotheel van nieuwe vaatbedden in het choroidea.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Leeftijdgebonden maculadegeneratie met overwegend klassieke subfoveale laesies*

Visudyne is in twee, in verscheidene centra uitgevoerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken (BPD OCR 002 A en B of behandeling van leeftijdgebonden maculadegeneratie met fotodynamische therapie [TAP]) bestudeerd. Hieraan namen in totaal 609 patiënten deel (402 Visudyne, 207 placebo).

Deze onderzoeken hadden tot doel de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van een fotodynamische therapie met verteporfine aan te tonen in het beperken van het verlies van gezichtsscherpte bij patiënten met subfoveale choroïdale neovascularisatie dat te wijten is aan leeftijdgebonden maculadegeneratie.

De belangrijkste effectiviteitsparameter was de mate van respons, gedefinieerd als het aantal patiënten die na 12 maanden minder dan 15 letters (gelijk aan 3 regels) aan gezichtsscherpte verloren (gemeten met behulp van de ETDRS-kaarten) ten opzichte van de uitgangswaarde.

De patiënten moesten aan de volgende behandelingsvoorwaarden voldoen: ouder zijn dan 50 jaar, bestaan van CNV als gevolg van LMD, bestaan van klassieke laesies-componenten in de CNV (gedefinieerd als een goed begrensd gebied van fluorescentie op de angiografie), subfoveaal gelegen CNV (in het geometrisch centrum van de foveale avasculaire zone), de klassieke plus occulte CNV beslaat een gebied van  $\geq 50\%$  van het totale laesie-oppervlak, de grootste lineaire afmeting van de gehele laesie  $\leq 9$  maculafotocoagulatie schijfgebied (MPS) en een best gecorrigeerde gezichtsscherpte tussen 34 en 73 letters (d.i. ongeveer 20/40 en 20/200) van het behandelde oog. Het bestaan van occulte CNV-laesies (niet goed begrensde fluorescentie op het angiogram) was toegestaan.

Uit de resultaten na 12 maanden blijkt dat Visudyne statistisch beter was dan een placebo met betrekking tot het aantal patiënten die een respons op de behandeling vertoonden. De onderzoeken wezen een verschil uit van 15% tussen de behandelingsgroepen (61% voor de met Visudyne behandelde patiënten tegenover 46% voor de met een placebo behandelde patiënten,  $p < 0,001$ , ITT-analyse). Dit verschil van 15% tussen de behandelingsgroepen werd bevestigd na 24 maanden (53% Visudyne versus 38% placebo,  $p < 0,001$ ).

De subgroep patiënten met overwegend klassieke CNV-laesies (N=243; Visudyne 159, placebo 84) vertoonden de neiging meer baat te hebben bij de behandeling. Na 12 maanden was er bij deze patiënten een verschil van 28% tussen de behandelingsgroepen (67% voor de met Visudyne behandelde patiënten tegenover 39% voor de met een placebo behandelde patiënten,  $p < 0,001$ ); het voordeel bleef behouden na 24 maanden (59% versus 31%,  $p < 0,001$ ).

In relatie met de TAP-extensie:

Bij patiënten die gevolgd werden vanaf maand 24 en die indien nodig behandeld werden met een niet-gecontroleerde, open-label Visudyne-behandeling, suggereren de langetermijn extensiedata dat het gezichtsvermogen na 24 maanden behouden zou kunnen blijven tot 60 maanden.

In het TAP onderzoek bij alle laesietypen, is het gemiddeld aantal behandelingen per jaar 3,5 in het eerste jaar na diagnose, 2,4 in het tweede jaar voor de gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase, 1,3 in het derde jaar, 0,4 in het vierde jaar en 0,1 in het vijfde jaar voor de open-label extensiefase.

Geen additionele veiligheidsaspecten werden geïdentificeerd.

### *Leeftijdgebonden maculadegeneratie met occulte, niet-klassieke laesies*

Het behandelingsvoordeel van het product is niet consistent aangetoond bij de LMD-patiëntenpopulatie die occulte subfoveale CNV hebben, met bewijs van recente of voortgaande progressie van de ziekte.

Er zijn twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde en dubbelblinde 24-maands multicenteronderzoeken (BPD OCR 003 AMD, of verteporfine in fotodynamische therapie-LMD [VIP-AMD] en BPD OCR 013, of Visudyne in occulte choroïdale neovascularisatie [VIO]) uitgevoerd bij patiënten met LMD, gekenmerkt door occulte, niet-klassieke subfoveale CNV.

Het VIO-onderzoek bevatte patiënten met occulte, niet-klassieke subfoveale CNV met een gezichtsscherptescore van 73-34 letters (20/40-20/200), en patiënten met laesies groter dan 4 MPS moesten van gezichtsscherpte een uitgangswaarde van minder dan 65 letters ( $< 20/50$ ) hebben. 364 patiënten (244 verteporfine, 120 placebo) namen deel aan dit onderzoek. De primaire effectiviteitsparameter was dezelfde als in TAP (zie hierboven), met een extra gedefinieerd eindpunt op 24 maanden. Er was ook een andere effectiviteitsparameter vastgelegd: het deel van de patiënten dat minder dan 30 letters (equivalent met 6 lijnen) aan gezichtsscherpte verloor ten opzichte van de uitgangswaarde na 12 en 24 maanden. Het onderzoek toonde geen statistisch significante resultaten aan voor de primaire effectiviteitsparameter bij 12 maanden (15 letters responderpercentage van 62,7% versus 55,0%,  $p = 0,150$ ; 30 letters responderpercentage van 84,0% versus 83,3%,  $p = 0,868$ ) of na 24 maanden (15 letters responderpercentage van 53,3% versus 47,5%,  $p = 0,300$ ; 30 letters responderpercentage van 77,5% versus 75,0%,  $p = 0,602$ ). Een hoger percentage van de patiënten die Visudyne ontving, ondervond bijwerkingen (88,1% versus 81,7%), gerelateerde bijwerkingen (23,0% versus 7,5%), gebeurtenissen leidend tot beëindiging (11,9% versus 3,3%) en gebeurtenissen met fatale afloop ( $n = 10$  [4,1%] versus  $n = 1$  [0,8%], vergeleken met diegenen die placebo ontvingen. De cases met fatale afloop werden als niet gerelateerd beschouwd aan de behandeling.

De VIP-AMD bevatte patiënten met occulte, niet-klassieke subfoveale CNV met een gezichtsscherptescore van meer dan 50 letters (20/100). Dit onderzoek bevatte ook patiënten met klassiek bevattende CNV met een gezichtsscherptescore van meer dan 70 letters (20/40). 339 patiënten (225 verteporfine, 114 placebo) namen deel aan dit onderzoek. De effectiviteitsparameter was dezelfde als in TAP en VIO (zie hierboven). Na 12 maanden toonde het onderzoek geen statistisch significante resultaten aan voor de primaire parameter werkzaamheid (responderpercentage van 49,3% versus 45,6%,  $p = 0,517$ ). Na 24 maanden werd een statistisch significant verschil van 12,9% in het voordeel van Visudyne waargenomen vergeleken met placebo (46,2% versus 33,3%,  $p = 0,023$ ). Een groep patiënten die occulte, niet-klassieke laesies ( $n = 258$ ) hadden, lieten een statistisch significant verschil van 13,7% in het voordeel van Visudyne zien, vergeleken met placebo (45,2% versus 31,5%,  $p = 0,032$ ). Een hoger percentage van de patiënten die Visudyne ontving, ondervond bijwerkingen (89,3% versus 82,5%), gerelateerde bijwerkingen (42,7% versus 18,4%) en gebeurtenissen leidend tot beëindiging (6,2% versus 0,9%), vergeleken met diegenen die placebo ontvingen. Een lager percentage van Visudyne-patiënten hadden gebeurtenissen met fatale afloop ( $n = 4$  [1,8%] versus  $n = 3$  [2,6%]); de cases met fatale afloop werden als niet gerelateerd beschouwd aan de behandeling.

### *Pathologische myopie*

Een multicenter, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) werd uitgevoerd bij patiënten met subfoveale choroïdale neovascularisatie veroorzaakt door pathologische myopie. Een totaal van 120 patiënten (81 Visudyne, 39 placebo) werd opgenomen in het onderzoek. De gebruikte dosering en het aantal herbehandelingen waren hetzelfde als bij de onderzoeken bij LMD.

Na 12 maanden was er een voordeel voor Visudyne voor het primaire eindpunt werkzaamheid (percentage van patiënten die minder dan 3 lijnen in gezichtsveldscherpte achteruitgingen) van 86% voor Visudyne versus 67% voor placebo,  $p = 0,011$ . Het percentage patiënten dat minder dan 1,5 lijnen verloor bedroeg 72% voor Visudyne en 44% voor placebo ( $p = 0,003$ ).

Na 24 maanden had 79% van de Visudyne-patiënten versus 72% van de placebopatiënten minder dan 3 lijnen in gezichtsveldscherpte verloren ( $p=0,38$ ). Het percentage patiënten dat minder dan 1,5 lijnen verloor was 64% voor Visudyne en 49% voor placebo ( $p=0,106$ ).

Dit wijst erop dat het klinisch voordeel kan afnemen na verloop van tijd.

In relatie met de VIP-PM-extensie:

Bij patiënten die gevolgd werden vanaf maand 24 en die indien nodig behandeld werden met een niet-gecontroleerde, open-label Visudyne-behandeling, suggereren de langetermijn extensiedata dat het gezichtsvermogen na 24 maanden behouden zou kunnen blijven tot 60 maanden.

In het VIP-PM-onderzoek in pathologische myopie is het gemiddeld aantal behandelingen per jaar 3,5 in het eerste jaar na diagnose, 1,8 in het tweede jaar voor de gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase, 0,4 in het derde jaar, 0,2 in het vierde jaar en 0,1 in het vijfde jaar voor de open-label extensiefase.

Geen additionele veiligheidsaspecten werden geïdentificeerd.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De twee regio-isomeren van verteporfine vertonen vergelijkbare farmacokinetische eigenschappen voor distributie en eliminatie en dus worden beide isomeren vanuit farmacokinetisch perspectief beschouwd als verteporfine als een geheel.

### Distributie

De  $C_{max}$  na een 10 minuten durende infusie van 6 en 12 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte bedroeg respectievelijk ongeveer 1,5 en 3,5 µg/ml in de doelgroep. Na een 10 minuten durende infusie met doses tussen 3-14 mg/m<sup>2</sup> werd een verdelingsvolume van ongeveer 0,60 l/kg bij steady state gemeld en een klaring van ongeveer 101 ml/uur/kg. Voor elk van de twee toegediende Visudyne-doses werd op  $C_{max}$  (onmiddellijk na het einde van de infusie) en op het moment van de toediening van licht ten hoogste een tweevoudige interindividuele variatie van de plasmaspiegel vastgesteld.

In menselijk bloed wordt 90% van verteporfine aan plasma gebonden en 10% aan bloedcellen, waarvan zeer weinig membraangebonden. In menselijk plasma wordt 90% van verteporfine aan fracties van plasmaproteïnen gebonden en ongeveer 6% aan albumine.

### Biotransformatie

De estergroep van verteporfine wordt gehydrolyseerd via het plasma en leveresterases, wat aanleiding geeft tot de vorming van de tweezurenvorm van het benzoporfyrinederivaat (BPD-DA). BPD-DA is ook een lichtgevoeligmakende stof, maar de systemische blootstelling ervan is gering (5-10% van de dosis verteporfine, wat er op wijst dat het actieve bestanddeel grotendeels in ongewijzigde vorm wordt geëlimineerd). *In vitro*-onderzoeken hebben geen significante betrokkenheid van een oxidatief metabolisme door cytochroom P450-enzymen uitgewezen.

### Eliminatie

De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van verteporfine schommelde tussen 5 en 6 uur.

De gecombineerde excretie van verteporfine en BPD-DA in de urine bij de mens bedroeg minder dan 1%, wat wijst op biliaire excretie.

### Lineariteit/non-lineariteit

De mate van blootstelling en de maximale plasmaconcentratie zijn evenredig aan de dosis tussen 6 en 20 mg/m<sup>2</sup>.

### Speciale populaties

#### Ouderen (65 jaar of ouder)

Alhoewel bij oudere patiënten die verteporfine kregen de gemiddelde plasma- $C_{max}$  en -AUC-waarden hoger zijn dan die bij jonge vrijwilligers of patiënten, worden deze verschillen niet als klinisch significant beschouwd.

#### Leverfunctiestoornissen

In een onderzoek bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (gedefinieerd als twee abnormale leverfunctietesten hebben bij inclusie) waren de AUC en de  $C_{max}$  niet significant verschillend van de controlegroep. De halfwaardetijd was echter significant verhoogd met ongeveer 20%.

#### Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen studies naar de farmacokinetiek van verteporfine bij patiënten met nierfunctiestoornissen gerapporteerd. De renale uitscheiding van verteporfine en de bijbehorende metaboliet is minimaal (<1% van de verteporfinedosis) waardoor klinisch significante verschillen in de blootstelling aan verteporfine onwaarschijnlijk zijn bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

#### Etnische groepen/afkomst

Bij gezonde blanke en Japanse mannen is een vergelijkbare farmacokinetiek van verteporfine beschreven na een dosis van 6 mg/m<sup>2</sup> via een 10 minuten durende infusie.

#### Effecten van het geslacht

Bij de beoogde dosis worden de farmacokinetische parameters niet significant beïnvloed door het geslacht.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering

De acute en van het licht afhankelijke toxiciteit van verteporfine werd gekarakteriseerd door dosis-afhankelijke gelokaliseerde diepe-weefselschade als een gevolg van het farmacologische effect van FDT met verteporfine. Waargenomen toxiciteit na meerdere doses van verteporfine zonder licht werd voornamelijk geassocieerd met effecten op het hematopoëtische systeem. De mate en ernst van deze effecten kwam overeen tussen alle onderzoeken en waren afhankelijk van de dosis van het geneesmiddel en de duur van toediening.

### Oftalmische toxiciteit

Het niveau van oculaire toxiciteit bij gezonde konijnen en apen, met name op de retina/choroidea, correleerde met de dosis van het geneesmiddel, de dosis licht en de duur van de lichtbehandeling. Een retinale toxiciteitsstudie bij gezonde honden met intraveneus verteporfine en omgevingslicht op het oog toonde geen behandelingsgerelateerde oculaire toxiciteit aan.

### Reproductietoxiciteit

Intraveneuze doseringen van 10 mg/kg/dag verteporfine bij zwangere ratten (ongeveer 40-maal de humane blootstelling bij 6 mg/m<sup>2</sup> gebaseerd op de AUC<sub>inf</sub> bij vrouwelijke ratten) werden geassocieerd met een verhoogde incidentie van anoftalmie/microftalmie en doseringen van 25 mg/kg/dag (ongeveer 125-maal de humane blootstelling bij 6 mg/m<sup>2</sup> gebaseerd op de AUC<sub>inf</sub> bij vrouwelijke ratten) werden geassocieerd met een verhoogde incidentie van misvormingen aan de ribben (wavy ribs) en anoftalmie/microftalmie. Bij konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen bij doseringen tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 20-maal de humane blootstelling bij 6 mg/m<sup>2</sup> gebaseerd op het lichaamsoppervlak).

Bij ratten is er geen effect waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid na intraveneuze doseringen tot 10 mg/kg/dag verteporfine (ongeveer 60- en 40-maal de humane blootstelling bij 6 mg/m<sup>2</sup> gebaseerd op de AUC<sub>inf</sub> bij respectievelijk mannelijke en vrouwelijke ratten).

### Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het carcinogene potentieel van verteporfine te bepalen.

### Mutageniciteit

Verteporfine was niet genotoxisch in de af- of aanwezigheid van licht in de gebruikelijke serie genotoxische testen. Fotodynamische therapie (FDT) induceert echter de vorming van reactieve zuurstofsoorten en is beschreven te resulteren in DNA-schade, inclusief DNA-strengbreuken, alkali-labele sites, DNA-degradatie en DNA-eiwitcross-links die kunnen resulteren in chromosomale aberraties, zusterchromatide-uitwisselingen (SCE) en mutaties. Het is onbekend hoe het potentieel voor DNA-schade met FDT-middelen zich vertaalt in het risico voor de mens.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat  
Fosfatidylglycerol uit eieren  
Dimyristoyl-fosfatidylcholine  
Ascorbyl-palmitaat  
Gebutyleerd hydroxytolueen (E321)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Visudyne slaat neer in natriumchlorideoplossing. Geen normale natriumchlorideoplossingen of andere parenterale oplossingen gebruiken.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

## 6.3 Houdbaarheid

### Houdbaarheid in ongeopende injectieflacon

4 jaar

### Houdbaarheid na samenstelling en verdunning

Chemische en fysische stabiliteit na bereiding is aangetoond gedurende 4 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt, dient het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijd en -condities tussen bereiding en gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen normaliter niet langer mogen zijn dan 4 uur beneden 25°C en beschermd tegen licht.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 mg poeder voor oplossing voor infusie in glazen injectieflacon (type I) voor eenmalig gebruik, verzegeld met een bromobutyldop en aluminium flip-off dop.

Verpakking bevat 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitueer Visudyne in 7,0 ml water voor injecties om 7,5 ml oplossing met een concentratie van 2,0 mg/ml te verkrijgen. Gereconstitueerd Visudyne is een ondoorzichtige, donkergroene oplossing. Het wordt aanbevolen om de gereconstitueerde Visudyne visueel te inspecteren op vaste deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening. Om een dosis van 6 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte (zie rubriek 4.2) te verkrijgen, de vereiste hoeveelheid Visudyne-oplossing verdunnen in dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie tot een uiteindelijk volume van 30 ml. Geen natriumchlorideoplossing gebruiken (zie rubriek 6.2). Het gebruik van een standaardfilter voor infuuslijnen met hydrofiele membranen (zoals polyethersulfon) en een poriegrootte van niet minder dan 1,2 µm wordt aanbevolen.

De flacon en iedere ongebruikte portie gereconstitueerde oplossing moeten weggegooid worden na enkelvoudig gebruik.

Indien materiaal gemorst wordt, moet het opgeruimd worden met een vochtige doek. Contact met de ogen en de huid vermijden. Het gebruik van rubber handschoenen en oogbescherming wordt aanbevolen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/00/140/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2000

Datum van laatste verlenging: 05 mei 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

26.07.2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.