



Alois Stöger  
Bundesminister

Frau  
Präsidentin des Nationalrates  
Mag.<sup>a</sup> Barbara Prammer  
Parlament  
1017 Wien

XXIV. GP.-NR  
7087/AB

18. Feb. 2011

zu 7161/J

GZ: BMG-11001/0398-II/A/9/2010

Wien, am 17. Februar 2011

Sehr geehrte Frau Präsidentin!

Ich beantworte die an mich gerichtete schriftliche parlamentarische **Anfrage Nr. 7161/J der Abgeordneten Dr. Spadiut, Ursula Haubner, Kolleginnen und Kollegen** nach den mir vorliegenden Informationen wie folgt:

**Frage 1:**

Die in der Anfrage angesprochenen Befürchtungen der Hilfsgemeinschaft der Blinden und Sehschwachen Österreichs sind mir bekannt und ich stehe in der Angelegenheit mit der Hilfsgemeinschaft der Blinden und Sehschwachen Österreichs in Kontakt. In der Sache selbst habe ich den Obersten Sanitätsrat als oberstes beratendes Gremium um eine begleitende wissenschaftliche Sichtung dieser Behandlungsmodalitäten gebeten.

Grundsätzlich möchte ich festhalten, dass es immer mein vordringlichstes Ziel war und ist, unter bestmöglichem Einsatz der vorhandenen Mittel die flächendeckende, regional ausgewogene Versorgung mit qualitativ hochwertigen Gesundheitsleistungen und den freien Zugang zu den Einrichtungen des österreichischen Gesundheitswesens sicherzustellen.

**Frage 2:**

Die feuchte Makuladegeneration kann mit Hemmstoffen des „Vascular Endothelial Growth Factor“ (Anti-VEGF) therapiert werden (Ranibizumab). Neben den unselektiven Anti-VEGF-Medikamenten (Ranibizumab) kann auch Pegaptanib eingesetzt werden, das selektiv nur VEGF 165 hemmt. Darüber hinaus sind

Lasertherapien mit gleichzeitiger Gabe von Verteporfin (photodynamische Therapie) im Einsatz und chirurgische Verfahren möglich. Vor- und Nachteile sind im Einzelfall von der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt abzuwägen.

Zum Einsatz von Bevacizumab (Handelsmarke „Avastin“) wird auf die Beantwortung zu Frage 7 verwiesen.

**Fragen 3 und 6:**

Für die Behandlung der feuchten Makuladegeneration sind folgende Arzneispezialitäten zugelassen:

- Visudyne
- Macugen
- Lucentis

Die genannten Arzneispezialitäten sind nicht im Erstattungskodex enthalten. Therapieformen bedürfen keiner Zulassung.

**Frage 4:**

Da die ggstdl. Arzneispezialitäten nicht in den gelben und grünen Bereich des Erstattungskodex der Sozialversicherung aufgenommen wurden, kann auch zu den Kosten keine Aussage getroffen werden. Bei einem Einsatz der Medikamente im stationären Bereich werden die Kosten primär von den Einkaufspreisen in den Krankenanstalten abhängig sein. Diese sind dem Bundesministerium für Gesundheit jedoch nicht bekannt.

**Frage 5:**

Grundsätzlich entscheidet in Österreich die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt im Einzelfall über die adäquate Therapie und das dafür einzusetzende Arzneimittel.

Seitens des Bundesministeriums für Gesundheit erfolgen in dieser Hinsicht keine Vorgaben. Die „Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung (LKF)“ macht keine Vorgaben zu den zu verwendenden Medikamenten und bildet lediglich die bestehenden Kosten ab.

Das LKF-System sieht gemäß Beschluss der Bundesgesundheitskommission vom 22. Juni 2009 eine LKF-systemkonforme Abrechenbarkeit von stationären und tagesklinischen Fällen mit „Intravitrealen Injektionen mit Anti-VEGF“ aufgrund der Diagnose „Makuladegeneration“ im Rahmen der entsprechenden Diagnosenfallgruppe HDG03.04 und eine dem derzeit durchschnittlichen Aufwand entsprechende Bepunktung dieser Diagnosenfallgruppe vor. Im Rahmen dieses Beschlusses wurde auch eine regelmäßige Evaluierung der Leistungs- und Kostenentwicklung vereinbart. Diese erfolgt seither kontinuierlich auf Grundlage der von den Krankenanstalten übermittelten Diagnosen- und Leistungsberichte sowie

Kosten- und Statistikmeldungen. Auf Grund der vorliegenden Daten besteht derzeit keine Notwendigkeit, die von der Bundesgesundheitskommission ab dem LKF-Modell 2010 getroffene Regelung für die Abrechenbarkeit von tagesklinischen und stationären Krankenhausaufenthalten bei Erbringung dieser Leistung zu ändern.

**Frage 7:**

Zu Punkt a):

Grundsätzlich darf auf die therapeutische Freiheit der Ärzteschaft verwiesen werden, zusätzlich können neue Indikationsgebiete im Rahmen geeigneter klinischer Prüfungen untersucht werden.

Es gibt zum „off-label use“ von „Avastin“ weltweit mehr als 700 Publikationen. Derzeit wird in mehreren Ländern versucht, in sogenannten „Head to Head“ Studien (Versorgungsnahe klinische Studien nach der Zulassung) die Wirksamkeit zu beweisen. In Österreich läuft seit mehr als 2 Jahren die sogenannte „Manta-Studie“, die von der Gesellschaft der österreichischen Augenärzte initiiert wurde und an der zehn große Abteilungen, darunter Universitätskliniken, österreichweit teilnehmen. Die Rekrutierung der Patient/inn/en (n=320) ist fast abgeschlossen, Ergebnisse werden für Ende 2011 erwartet.

In den USA gibt es die CATT Studie (n=1200), in England die IVAN Studie (n=600) zu diesem Thema. Auch hier sind Ergebnisse 2011 zu erwarten.

Zu Punkt b):

Es wird offenbar die Arzneispezialität „Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“ (Wirkstoff Bevacizumab) eingesetzt.

Zu Punkt c):

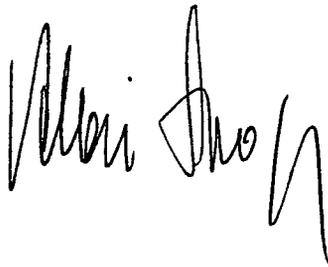
Avastin wurde im Wege des zentralisierten Zulassungsverfahrens am 12. Jänner 2005 in der gesamten EU zugelassen. Die zugelassenen Indikationen sind:

- Zur Behandlung von Patient/inn/en mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis
- Zur First-Line-Behandlung von Patient/inn/en mit metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel
- Zur First-Line-Behandlung von Patient/inn/en mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie
- Zur First-Line-Behandlung von Patient/inn/en mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Interferon alfa-2a.

**Frage 8:**

Die Nebenwirkungsrisiken der Substanzen in den zugelassenen Indikationen können der Fachinformation entnommen werden, die in den Beilagen 1a) bis 1c) angeschlossen ist (<http://pharmaweb.ages.at/index.jsf> bzw. Beilagen 1a) - 1c)).

Die bei der off-label Anwendung von Avastin zur Behandlung der AMD auftretenden Nebenwirkungen dürften, soweit es bislang in kleineren, unkontrollierten Studien beobachtet wurde, weitgehend ähnlich denen von Lucentis sein, jedoch liegen auf Grund eines Mangels an verlässlichen, kontrollierten Daten keine genauen Zahlen dazu vor, die eine fundierte Sicherheitsbewertung ermöglichen würden.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Markus Schöner'.

Beilage

7161/S BEILAGE 10a)

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Macugen 0,3 mg Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Fertigspritze zur Einmalgabe mit einem Nominalvolumen von 90 Mikrolitern enthält 1,65 mg Pegaptanib-Natrium, entsprechend 0,3 mg der freien Säure des Oligonukleotids.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar und farblos.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Macugen ist indiziert zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

NUR ZUR INTRAVITREALEN ANWENDUNG.

Macugen ist zur intravitrealen Injektion bestimmt und muss von Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen verabreicht werden.

Die Anwendung von Macugen 0,3 mg muss alle 6 Wochen (9 Injektionen pro Jahr) mittels intravitrealer Injektion in das betroffene Auge erfolgen.

Die Injektionslösung muss vor der Verabreichung auf Ablagerungen und Verfärbungen geprüft werden (siehe Abschnitt 6.6).

Das Injektionsverfahren muss unter aseptischen Bedingungen d.h. nach chirurgischer Händedesinfektion und unter Verwendung steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuches und eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls notwendig) durchgeführt werden. Vor dem intravitrealen Eingriff sollte die Anamnese des Patienten sorgfältig auf Überempfindlichkeitsreaktionen geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine adäquate Anästhesie und ein lokales Breitspektrumantibiotikum müssen vor der Injektion verabreicht werden.

Nach der Injektion wurde bei mit Macugen behandelten Patienten ein vorübergehend erhöhter Augeninnendruck beobachtet. Deshalb müssen die Durchblutung der Papille und der Augeninnendruck überwacht werden. Darüber hinaus müssen die Patienten in den 2 Wochen nach der Injektion im Hinblick auf eine Endophthalmitis engmaschig überwacht werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, den Arzt über alle Symptome einer möglichen Endophthalmitis sofort zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient nach zwei aufeinander folgenden Macugen-Injektionen bei der 12-Wochen-Kontrolle keinen Therapierfolg aufweist (Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel), sollte ein Abbruch oder ein Aussetzen der Behandlung mit Macugen erwogen werden.

**Spezielle Patientengruppen:****Eingeschränkte Leberfunktion:**

Macugen ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für diese Patientengruppe erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Eingeschränkte Nierenfunktion:**

Macugen ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml / min nicht ausreichend untersucht worden. Es sind jedoch keine besonderen Vorkehrungen für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 20 ml / min erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche:**

Macugen ist bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht worden. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird deshalb nicht empfohlen.

**Ältere Patienten:**

Keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

**Geschlecht:**

Keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

**4.3 Gegenanzeigen**

Bestehende okuläre bzw. periokuläre Infektion oder Verdacht darauf.  
Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Erwartungsgemäß kann bei intravitrealer Injektion eine vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks auftreten. Daher muss die Durchblutung der Papille überprüft und ein Anstieg des Augeninnendrucks nach der Injektion kontrolliert und bei Bedarf entsprechend behandelt werden.

Akute (am Tag der Injektion) und spätere intravitreale Blutungen können nach Injektionen von Pegaptanib auftreten.

Bei der intravitrealen Injektion besteht das Risiko einer Endophthalmitis: In klinischen Studien mit Macugen betrug die Inzidenz 0,1 % pro Injektion.

Nach Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischem Schock / anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödemen nach der intravitrealen Anwendung von Pegaptanib berichtet. Ein direkter Zusammenhang mit Macugen bzw. einem der anderen Arzneimittel, die zur Vorbereitung der Injektion verwendet wurden, oder sonstigen Faktoren konnte in diesen Fällen nicht festgestellt werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Macugen wurden nicht durchgeführt. Pegaptanib wird durch Nukleasen metabolisiert. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über Cytochrom-P-450 metabolisiert werden, sind daher unwahrscheinlich.

Zwei frühe klinische Studien bei Patienten, die Macugen allein oder in Kombination mit PDT (photodynamische Therapie) erhielten, ergaben keine ersichtlichen Unterschiede der Plasmapharmakokinetik von Pegaptanib.

#### 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Studien von Pegaptanib mit schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend, haben aber eine Reproduktionstoxizität bei hohen systemischen Konzentrationen (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Nach okulärer Verabreichung ist die systemische Pegaptanib-Exposition vermutlich sehr gering. Trotzdem darf Macugen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob Macugen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Macugen bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen.

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

Im Anschluss an die intravitreale Injektion mit Macugen kann bei den Patienten vorübergehend verschwommenes Sehen auftreten. Die Patienten sollten keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen, solange dieses Symptom nicht abgeklungen ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Macugen wurde in kontrollierten Studien ein Jahr lang an 892 Patienten (Gesamtzahl an Injektionen = 7545, mittlere Anzahl der Injektionen / Patient = 8,5) in Dosierungen von 0,3 mg, 1,0 mg und 3,0 mg verabreicht. Alle 3 Dosierungen hatten ein ähnliches Verträglichkeitsprofil. Bei den 295 Patienten, die 1 Jahr lang mit der empfohlenen Dosis von 0,3 mg behandelt wurden (Gesamtzahl an Injektionen = 2478, mittlere Anzahl der Injektionen / Patient = 8,4), traten in 84 % der Fälle Nebenwirkungen auf, die vom Prüfarzt auf das Injektionsverfahren zurückgeführt wurden, 3 % der Patienten hatten schwerwiegende Nebenwirkungen, die möglicherweise auf das Injektionsverfahren zurückzuführen waren und 1 % hatte Nebenwirkungen, die möglicherweise auf das Injektionsverfahren zurückzuführen waren und einen Abbruch der Behandlung erforderlich machten. 27 % der Patienten wiesen Nebenwirkungen auf, die vom Prüfarzt in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurden. Zwei Patienten (0,7 %) hatten schwere Nebenwirkungen, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Bei einem dieser Patienten trat ein Aortenaneurysma auf; der andere hatte eine Netzhautablösung und -blutung, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Zu den schweren Nebenwirkungen am Auge bei mit Macugen behandelten Patienten zählten unter anderem Endophthalmitis (12 Fälle, 1 %), Netzhautblutungen (3 Fälle, < 1 %), Glaskörperblutungen (2 Fälle, < 1 %) und Netzhautablösung (4 Fälle, < 1 %).

Die folgenden Verträglichkeitsdaten sind eine Zusammenfassung aller möglicherweise auf das Verfahren und die Medikation zurückzuführenden Nebenwirkungen bei den 295 Patienten der Behandlungsgruppe, die mit 0,3 mg behandelt wurde. Die Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit angeführt (sehr häufig ( $\geq 1 / 10$ ), häufig ( $\geq 1 / 100$  und  $< 1 / 10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1 / 1000$  und  $< 1 / 100$ )).

##### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich                      Alpträume, Depressionen

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig                                Kopfschmerzen

##### Augenerkrankungen

Für die folgenden okulären Nebenwirkungen wurde ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Macugen-Behandlung (entweder mit dem Injektionsverfahren oder mit Macugen) angenommen. In den meisten Fällen wurden diese Nebenwirkungen auf das Injektionsverfahren zurückgeführt.

Sehr häufig	Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenschmerzen, erhöhter Augeninnendruck, Keratitis punctata, Mouches volantes und Glaskörpertrübungen
Häufig	Fehlempfindung im Auge, Katarakt, Bindehautblutung, Bindehauthyperämie, Bindehautödem, Konjunktivitis, Hornhautdystrophie, Defekt des Hornhautepithels, Störung des Hornhautepithels, Hornhautödem, trockene Augen, Endophthalmitis, Augenausfluss, Augenentzündung, Augenreizung, Augenjucken, Augenrötung, Augenschwellung, Augenlidödeme, verstärkte Tränensekretion, Makuladegeneration, Mydriasis, Augenbeschwerden, okuläre Hypertension, periorbitale Hämatome, Photophobie, Photopsie, Netzhautblutungen, verschwommenes Sehen, verringerte Sehschärfe, Sehstörungen, Glaskörperablösung und -funktionsstörung
Gelegentlich	Asthenopie, Blepharitis, allergische Konjunktivitis, Hornhautablagerungen, Augenblutungen, Juckreiz am Augenlid, Keratitis, Glaskörperblutung, gestörte Pupillenreflexe, Hornhautabschürfung, retinale Exsudate, Ptosis des Augenlids, Netzhautnarbe, Chalazion, Hornhauterosion, herabgesetzter Augeninnendruck, Reaktion an der Injektionsstelle, Bläschen an der Injektionsstelle, Netzhautablösung, Erkrankung der Hornhaut, retinaler Arterienverschluss, Netzhautriss, Ektropium, Störung der Augenbewegung, Augenlidreizung, Hyphämie, Pupillenerkrankung, Iriserkrankung, okulärer Ikterus, vordere Uveitis, Augenablagerungen, Iritis, Sehnervenexkavation, Deformierung der Pupillen, retinaler Venenverschluss, und Glaskörperprolaps

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Gelegentlich Taubheit, Verschlechterung eines Morbus Menière, Schwindel

**Herzkrankungen**

Gelegentlich Herzklopfen

**Gefäßkrankungen**

Gelegentlich Hypertonie, Aortenaneurysma

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Häufig Rhinorrhö

Gelegentlich Nasopharyngitis

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Gelegentlich Erbrechen, Dyspepsie

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich Kontaktdermatitis, Ekzem, Änderungen der Haarfarbe, Ausschlag, Juckreiz, nächtliche Schweißausbrüche

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

Gelegentlich Rückenschmerzen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich Ermüdung, Schüttelfrost, Druckempfindlichkeit, Brustkorbschmerz, grippeähnliche Erkrankung

**Untersuchungen**

Gelegentlich Erhöhte Aktivität der Gamma-Glutamyltransferase

## **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

### **Gelegentlich Hautabschürfungen**

374 Patienten wurden bis zu 2 Jahre lang kontinuierlich mit Macugen behandelt (128 mit 0,3 mg, 126 mit 1 mg und 120 mit 3 mg). Insgesamt entsprachen die Verträglichkeitsdaten jenen nach einem Jahr und es ergaben sich keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Verträglichkeit. Bei den 128 Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von 0,3 mg bis zu 2 Jahre lang behandelt wurden (Gesamtzahl an Injektionen im 2. Jahr = 913, mittlere Anzahl der Injektionen im 2. Jahr = 6,9), wurde keine Zunahme der Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zum ersten Jahr beobachtet.

Erfahrung nach Markteinführung: Seltene Fälle von anaphylaktischem Schock / anaphylaktoiden Reaktionen einschließlich Quincke-Ödemen wurden bei Patienten berichtet, die Pegaptanib zusammen mit anderen Arzneimitteln im Rahmen der Injektionsvorbereitung erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit Macugen in klinischen Studien berichtet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen, ATC-Code: S01LA03

Pegaptanib ist ein pegyliertes modifiziertes Oligonukleotid, das sich hochspezifisch und mit einer hohen Affinität an den extrazellulären vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF<sub>165</sub>) bindet und dessen Wirkung hemmt. VEGF ist ein Protein, das zur Angiogenese und vaskulärer Gefäßpermeabilität führt sowie Entzündungen verursachen kann. Man nimmt an, dass diese Vorgänge zum Fortschreiten der neovaskulären (feuchten) Form der AMD beitragen. Die Isoform VEGF<sub>165</sub> ist hauptsächlich an der pathologischen Neovaskularisation des Auges beteiligt. Im Hinblick auf die Unterdrückung der pathologischen Neovaskularisation zeigte sich die selektive Hemmung durch Pegaptanib bei Tieren gleich wirksam wie eine pan-VEGF-Hemmung, wobei Pegaptanib – im Gegensatz zur pan-VEGF-Hemmung – das normale Gefäßsystem nicht beeinträchtigte. Wachstumsreduktionen der durchschnittlichen Größe der Gesamtläsion, der Größe der choroidalen Neovaskularisation (CNV) und der Fluoresceinaustrittsstelle wurden bei den mit Macugen behandelten Patienten mit AMD beobachtet.

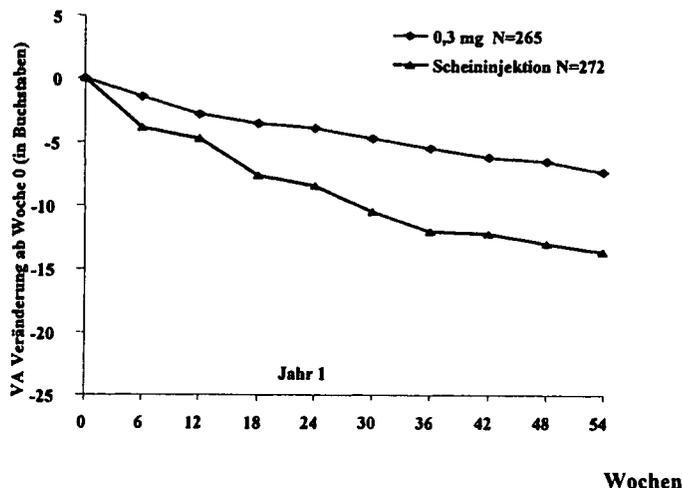
Pegaptanib wurde in 2 kontrollierten, doppelblinden und identisch angelegten randomisierten Studien (EOP1003; EOP1004) bei Patienten mit neovaskulärer AMD untersucht. Insgesamt wurden 1190 Patienten mit einem Medianalter von 77 Jahren behandelt (892 Pegaptanib, 298 Scheininjektionen (Kontrolle)). Die Patienten aller Behandlungsarme erhielten im ersten Jahr durchschnittlich zwischen 8,4 und 8,6 von insgesamt 9 möglichen Behandlungen.

Die Patienten erhielten randomisiert alle 6 Wochen entweder eine Scheininjektion oder 0,3 mg, 1 mg bzw. 3 mg Pegaptanib mittels intravitrealer Injektion über einen Zeitraum von 48 Wochen. Eine photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Patienten mit vorwiegend klassischen Läsionen war erlaubt und lag im Ermessen der Untersucher.

In beide Studien wurden Patienten mit neovaskulärer AMD aufgenommen, wobei alle angiographischen Subtypen (25 % vorwiegend klassisch, 39 % okkult ohne klassischen Anteil und 36 % minimal klassisch) und Läsionsgrößen bis zu 12 Papillenflächen eingeschlossen werden konnten, darunter bis zu 50 % mit dem Risiko einer subretinalen Blutung bzw. bis zu 25 % mit der Gefährdung durch fibrotische Narben oder atrophische Schädigungen. Die Patienten konnten zuvor einmal mit photodynamischer Therapie (PDT) behandelt worden sein und wiesen am untersuchten Auge Ausgangswerte der Sehschärfe zwischen 20 / 40 und 20 / 320 auf.

Nach einem Jahr zeigte sich in beiden Studien für Pegaptanib 0,3 mg ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes. Der Prozentsatz von Patienten mit einem Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel (im Voraus spezifizierte Metaanalyse) betrug für Pegaptanib 0,3 mg 70 % im Vergleich zu 55 % bei den Scheininjektionen,  $p = 0,0001$ ; Studie EOP 1003: Pegaptanib 0,3 mg 73 % versus Scheininjektionen 59 %,  $p = 0,0105$ ; Studie EOP1004: Pegaptanib 0,3 mg 67 % versus Scheininjektionen 52 %,  $p = 0,0031$ .

#### Mittlere Veränderung der Sehschärfe im Zeitverlauf, Jahr 1, ITT (LOCF)



N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten

ITT: Intention to treat

LOCF: Last observation carried forward

Für Pegaptanib 0,3 mg zeigte sich ein Behandlungsnutzen ungeachtet des angiographischen Subtyps, der Läsionsgröße und Sehschärfe zu Beginn der Behandlung sowie unabhängig von Alter, Geschlecht, Irispigmentierung und einer vorherigen und / oder bei Studienbeginn durchgeführten PDT.

Am Ende des ersten Jahres (Woche 54) wurden 1053 der Patienten erneut randomisiert, um entweder die Behandlung fortzusetzen oder keine Weiterbehandlung bis zur 102. Woche mehr zu erhalten.

Im Durchschnitt konnte der Behandlungsnutzen bis zur 102. Behandlungswoche aufrecht erhalten werden, wobei die Sehschärfe bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit Pegaptanib randomisiert wurden, konstant blieb. Bei den Patienten, die nach einem Jahr für eine Beendigung der Therapie mit Pegaptanib randomisiert wurden, zeigte sich ein Verlust der Sehschärfe im zweiten Jahr.

Übersicht der mittleren Veränderung der Sehschärfe zwischen Ausgangswert und Woche 6, 12, 54 und 102 (LOCF)						
EOP 1003				EOP 1004		
1. Jahr / 2. Jahr	0,3 mg / 0,3 mg	0,3 mg / keine Therapie	Scheininj. / Scheininj. oder keine Therapie	0,3 mg / 0,3 mg	0,3 mg/ keine Therapie	Scheininj. / Scheininj. oder keine Therapie
N	67	66	54	66	66	53
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Mittlere Veränderung der Sehschärfe Woche 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

Die Daten über zwei Jahre zeigten, dass die Behandlung mit Macugen so früh wie möglich begonnen werden sollte. Bei fortgeschrittener Erkrankung sollte vor Einleitung und Fortsetzung der Behandlung mit Macugen der zu erwartende Therapienutzen im Hinblick auf die Sehschärfe berücksichtigt werden.

Eine gleichzeitige Behandlung von beiden Augen mit Macugen wurde bisher nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macugen über 2 Jahre hinaus wurde nicht untersucht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption:

Bei Tieren unterliegt Pegaptanib nach intravitrealer Verabreichung einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge. Die Resorptionsrate aus dem Auge ist beim Tier und vermutlich auch beim Menschen der limitierende Faktor für die Verfügbarkeit von Pegaptanib. Beim Menschen beträgt die mittlere Plasma-Halbwertszeit von Pegaptanib  $\pm$  Standardabweichung nach einer Verabreichung in ein Auge von 3 mg (10fache empfohlene Dosis)  $10 \pm 4$  Tage.

Mittlere Spitzenkonzentrationen im Plasma von etwa 80 Nanogramm / ml werden beim Menschen 1 bis 4 Tage nach der Verabreichung in ein Auge von 3 mg erreicht. Die mittleren AUC-Werte betragen bei dieser Dosis etwa 25 Mikrogramm h / ml. Bei intravitrealer Verabreichung in 6-wöchigen Abständen kumuliert Pegaptanib nicht im Plasma. Bei Dosierungen unter 0,5 mg / Auge sind die Plasmakonzentrationen von Pegaptanib wahrscheinlich nicht höher als 10 Nanogramm / ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pegaptanib nach intravitrealer Verabreichung wurde beim Menschen nicht untersucht. Sie beträgt bei Kaninchen, Hunden und Affen jedoch ca. 70 bis 100 %.

Bei Tieren, die Pegaptanib-Dosen bis zu 0,5 mg / Auge an beiden Augen erhielten, betragen die jeweiligen Plasmakonzentrationen 0,03 % bis 0,15 % in der Glaskörperflüssigkeit.

**Verteilung / Metabolismus / Ausscheidung:**

Bei Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen verteilt sich Pegaptanib nach intravenöser Verabreichung hauptsächlich im Plasma und nicht in größerem Ausmaß in die peripheren Gewebe. 24 Stunden nach der intravitrealen Injektion von radioaktiv markiertem Pegaptanib in beide Augen von Kaninchen verteilte sich die Radioaktivität hauptsächlich in die Glaskörperflüssigkeit, in die Netzhaut und ins Kammerwasser. Bei intravitrealer und intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Pegaptanib an Kaninchen wurden die höchsten radioaktiven Konzentrationen (außer am Auge nach intravitrealer Verabreichung) in der Niere gefunden. Bei Kaninchen wird die Nukleotidkomponente, 2'-Fluorouridin nach einer intravenösen und intravitrealen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Macugen im Blut und im Harn gefunden. Pegaptanib wird mittels Endo- und Exonukleasen metabolisiert. Bei Kaninchen wird Pegaptanib als unveränderte Substanz und in Form von Metaboliten hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden.

**Besondere Patientengruppen:**

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib ist bei Männern und Frauen im Alter von 50 bis 90 Jahren vergleichbar.

Pegaptanib-Natrium wurde bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml / min nicht ausreichend untersucht. Eine Abnahme der Kreatinin-Clearance auf 20 ml / min kann mit einem 2,3fachen Anstieg der AUC-Werte von Pegaptanib verbunden sein. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 20 ml / min, die mit der empfohlenen Dosis von 0,3 mg Pegaptanib-Natrium behandelt wurden, sind keine besonderen Vorkehrungen erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die systemische Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in einem gut verträglichen Bereich liegt, da eine 10fach höhere Dosis (3 mg / Auge) gut vertragen wurde.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität und Genotoxizität nach wiederholter Dosierung deuten auf kein Gefährdungspotenzial für den Menschen hin. Zum karzinogenen Potenzial von Pegaptanib gibt es keine Untersuchungen.

Nach intravenöser Verabreichung von 1 bis 40 mg / kg / Tag Pegaptanib wurde bei Mäusen keine maternale Toxizität und kein Hinweis auf Teratogenität bzw. fötale Mortalität festgestellt. Ein verringertes Körpergewicht (5 %) und eine minimal verzögerte Knochenbildung in den Gliedern der Vorderpfoten wurde nur bei mehr als der 300fachen zu erwartenden Konzentrationen beim Menschen (AUC) beobachtet. Diese Befunde werden deshalb nur als begrenzt klinisch relevant angesehen. Darüber hinaus betrug in der Gruppe, die 40 mg / kg / Tag erhielt, die Konzentrationen von Pegaptanib im Fruchtwasser 0,05 % der maternalen Werte im Plasma. Bei Kaninchen wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Untersuchungen zur Paarung von männlichen und weiblichen Tieren bzw. zur Fertilität sind nicht vorhanden.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
 Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
 Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
 Natriumhydroxid  
 Salzsäure  
 Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Macugen ist als Packung mit einer Einzeldosis erhältlich.

Jede Packung enthält einen Beutel mit einer 1 ml Fertigspritze aus Typ-I-Glas in einem Halter aus Plastik. Die Spritze ist mit einem Elastomerstopfen und einem eingesetzten Spritzenkolben versehen. Sie hat einen aufgesetzten Luer-Lock-Adapter aus Polycarbonat, der mit einer Elastomerkappe verschlossen ist.

Die Packung wird ohne Kanüle abgegeben.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Beseitigung**

Macugen ist nur zum einmaligen Gebrauch. Macugen sollte nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit Trübungen oder Partikel aufweist, die Spritze nachweislich beschädigt ist und wenn der Plastikhalter fehlt oder nicht an der Spritze befestigt ist.

Vor der Anwendung muss die Spritze aus dem Plastikhalter genommen und die Elastomerkappe entfernt werden. Für die Anwendung wird eine 27 oder 30 Gauge x 12,7 mm Nadel empfohlen, die auf den Luer-Lock-Adapter aufgesetzt wird.

Die Spritze sollte mit der Nadel nach oben auf Bläschen geprüft werden. Wenn Bläschen zu sehen sind, sollte mit einem Finger leicht an die Spritze geklopft werden, bis die Bläschen an das obere Ende der Spritze aufsteigen. Dann sollte der Kolben langsam nach oben gedrückt werden, um die Bläschen aus der Spritze zu pressen. Der Stopfen darf nicht zurückgezogen werden.

Die letzte Rippe des Stopfens (am nächsten zum Kolben) sollte dabei nicht hinter die Dosierungslinie gedrückt werden, die auf der Spritze aufgedruckt ist. Unmittelbar vor der Anwendung sollte diese letzte Rippe des Stopfens mit der Dosierungslinie angeglichen werden, damit die Abgabe der richtigen Dosis sichergestellt ist. Anschließend sollte der gesamte Inhalt der Spritze injiziert werden.

Macugen sollte im Kühlschrank aufbewahrt werden. Vor der Injektion sollte die zu injizierende Lösung Raumtemperatur erreicht haben. Nach 2 Wochen Aufbewahrung bei Raumtemperatur sollte Macugen entsorgt werden. Um eine Kontaminierung zu vermeiden, sollte die Fertigspritze mit Macugen erst aus dem Beutel genommen werden, wenn der Patient für die Injektion vorbereitet wurde.

Nicht verbrauchte Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent  
CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/325/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

31/01/2006

**10. STAND DER INFORMATION**

MM/YYYY

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR  
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
  
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irland

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Genehmigung muss vor der Vermarktung auf nationaler Ebene und entsprechend den Vereinbarungen mit den zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten sicherstellen:

- Einen Schulungsplan für Ärzte und medizinisches Personal zur Risikominimierung und Unterstützung der sicheren und wirksamen Anwendung des Produkts. Dieser Plan soll Maßnahmen enthalten, um die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Verfahren der intravitrealen Injektion (z.B. Endophthalmitis) zu minimieren, und zwar durch eine adäquate Unterweisung bezüglich:
  - a) Des intravitrealen Verfahrens, wie es in den klinischen Studien durchgeführt wurde
  - b) Steriler Techniken zur Minimierung des Infektionsrisikos
  - c) Der Anwendung von Antibiotika
  - d) Der Anwendung von Polyvidon-Jod
  - e) Der Durchführung der Liddeinfektion
  - f) Der Anwendung von Anästhetika zur Sicherstellung des Wohlbefindens der Patienten
  - g) Techniken der intravitrealen Injektion
  - h) Der Behandlung des Augeninnendrucks
  - i) Der Behandlung einer Endophthalmitis
  - j) Der Kenntnisse über die Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer Endophthalmitis verbunden sind
  - k) Der Berichterstattung von schweren Nebenwirkungen
- Einen Schulungsplan für die Patienten zur Risikominimierung und Unterstützung der sicheren und wirksamen Anwendung des Produkts. Dieser Plan soll Maßnahmen enthalten zu einer adäquaten Unterweisung:
  - l) Hinsichtlich der wichtigsten Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Verfahren der intravitrealen Injektion
  - m) Wann dringend Hilfe vom medizinischen Personal eingeholt werden muss

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

**Pharmakovigilanz-System**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass vor und während der Vermarktung des Produktes das Pharmakovigilanz-System, wie in Version 2.0 von Modul 1.8.1. der Genehmigung für das Inverkehrbringen beschrieben, in Kraft ist und funktioniert.

**Risikomanagement-Plan**

Der Inhaber der Genehmigung hat als Bestandteil des Pharmakovigilanz-Plans der Durchführung von Studien und deren Überwachung, entsprechend der Festlegung im Risikomanagement-Plan, zugestimmt.

Außerdem hat der Inhaber der Genehmigung zugestimmt, einen Vorschlag für eine Methode zur Effektivitätsbewertung der Maßnahmen zur Risikominimierung innerhalb der EU zu unterbreiten, einschließlich geeigneter Bewertungszeitpunkte. Dieser Vorschlag muss der CHMP Richtlinie für Risiko-Management-Systeme für Arzneimittel zur Anwendung am Menschen entsprechen und muss innerhalb von 30 Tagen nach der Commission Decision eingereicht werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****Faltschachtel****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Macugen 0,3 mg Injektionslösung  
Pegaptanib-Natrium

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Fertigspritze zur Einmalgabe mit einem Nominalvolumen von 90 Mikrolitern enthält 1,65 mg Pegaptanib-Natrium, entsprechend 0,3 mg der freien Säure des Oligonukleotids.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Natriumchlorid,  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O,  
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Natriumhydroxid,  
Salzsäure,  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung, 90 µl.  
Diese Packung enthält eine Fertigspritze mit einem Elastomerstopfen und einem eingesetzten Spritzenkolben, aber keine Kanüle.

**5. HINWEISE ZUR METHODE UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravitrealen Anwendung. Packungsbeilage beachten.

**6. HINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.

**10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Ltd  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent  
CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/325/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

[REDACTED]

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****Fertigspritze****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Macugen 0,3 mg Injektion  
Pegaptanib

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG****5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

90 µl

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****Beutel der Fertigspritze mit Stopfen und eingesetztem Spritzenkolben****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Macugen 0,3 mg Injektionslösung  
Pegaptanib-Natrium  
Zur intravitrealen Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

90 µl

**6. WEITERE ANGABEN**

Der Beutel darf erst geöffnet werden, wenn der Patient zur Injektion bereit ist.

Pfizer

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Macugen 0,3 mg Injektionslösung Pegaptanib-Natrium

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Macugen und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Macugen beachten?
3. Wie wird die intravitreale Injektion von Macugen durchgeführt?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Macugen aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST MACUGEN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Macugen ist nur zur Behandlung der Augen bestimmt. Es ist eine Injektionslösung in einer Fertigspritze aus Glas. Ihr Augenarzt wird die Injektion vornehmen.

Macugen wird zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) angewendet. Diese Krankheit führt zu einem Sehverlust, der durch eine Schädigung der Netzhautmitte (Makula genannt) am hinteren Augenabschnitt verursacht wird. Die Makula enthält die Stelle des schärfsten Sehens, die das Auge z. B. zum Autofahren, Lesen von kleinen Buchstaben und anderen ähnlichen Aufgaben befähigt.

Bei der feuchten Form der AMD bilden sich krankhafte Blutgefäße unter der Netzhaut und Makula. Aus diesen neuen Blutgefäßen kann Blut und Flüssigkeit austreten, wodurch die Makula sich vorwölbt bzw. angehoben wird. Dadurch wird der Bereich des schärfsten Sehens verzerrt bzw. zerstört. Unter diesen Bedingungen kann es zu einem raschen und schwerwiegenden Sehverlust kommen. Macugen wirkt, indem es das Wachstum dieser krankhaften Blutgefäße hemmt und die Blutung und den Flüssigkeitsaustritt eindämmt. Macugen wird bei Patienten mit AMD zur Behandlung aller Arten krankhaften Wachstums der Blutgefäße verwendet.

Jede Packung Macugen enthält eine Fertigspritze mit einem Elastomerstopfen und einem eingesetzten Spritzenkolben in einem versiegelten Beutel. Die Fertigspritze darf nur einmal verwendet werden und muss dann entsorgt werden.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON MACUGEN BEACHTEN?**

**Macugen darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Pegaptanib-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile von Macugen sind.
- wenn Sie eine Infektion im oder um das Auge haben.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Macugen ist erforderlich**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie auf irgendwelche Substanzen allergisch reagieren. Macugen wird als Injektion ins Auge verabreicht. Gelegentlich kann nach der Behandlung mit Macugen (in den folgenden 2 Wochen) eine Infektion im Inneren des Auges auftreten. Es ist wichtig, eine solche Infektion sobald wie möglich zu erkennen und zu behandeln. Bitte benachrichtigen Sie

Ihren Augenarzt sofort, falls Sie folgende Symptome feststellen: Augenschmerzen oder verstärkte Augenbeschwerden, Verschlechterung einer Augenrötung, verschwommenes oder verschlechtertes Sehen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, größere Anzahl kleiner Teilchen in Ihrem Sehfeld. Wenn Ihr Augenarzt aus irgendwelchen Gründen nicht erreichbar ist, sollten Sie unverzüglich einen anderen Arzt zu Rate ziehen.

Bei einigen Patienten kann der Augeninnendruck im behandelten Auge unmittelbar nach der Injektion für kurze Zeit ansteigen. Ihr Augenarzt prüft dies nach jeder Injektion.

#### **Bei Anwendung von Macugen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### **Schwangerschaft**

Da es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Macugen während der Schwangerschaft gibt, sind die möglichen Risiken unbekannt. Falls Sie schwanger sind oder schwanger werden wollen, fragen Sie bitte vor der Anwendung von Macugen Ihren Arzt um Rat.

#### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Macugen in die Muttermilch übergeht. Macugen wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Fragen Sie vor der Anwendung von Macugen Ihren Arzt um Rat.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Nach der Anwendung von Macugen kann es sein, dass Sie vorübergehend verschwommen sehen. Falls dies bei Ihnen der Fall ist, sollten Sie kein Fahrzeug lenken und Maschinen bedienen, bis dieses Symptom abgeklungen ist.

### **3. WIE WIRD DIE INTRAVITREALE INJEKTION VON MACUGEN DURCHFÜHRT?**

Alle Injektionen von Macugen werden von Ihrem Augenarzt verabreicht.

Macugen wird Ihnen alle 6 Wochen als einmalige Injektion in das Auge verabreicht (d.h. 9-mal pro Jahr). Die Injektion erfolgt in den Glaskörper des Auges, welches die gallertartige Masse im Auginneren ist. Ihr Augenarzt wird Ihren Zustand überwachen und eine Entscheidung über die Dauer der Behandlung treffen.

Vor der Behandlung wird Ihr Augenarzt Sie möglicherweise anweisen, antibiotische Augentropfen anzuwenden oder Ihre Augen sorgfältig zu waschen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie auf irgendwelche Substanzen allergisch reagieren. Bitte befolgen Sie diese Anweisungen genau.

Vor der Injektion wird Ihr Augenarzt Ihnen ein örtliches Betäubungsmittel verabreichen. Dies verringert oder verhindert mögliche Schmerzen während der Injektion; die Injektion ist aber ein einfacher und schneller Vorgang.

Nach jeder Behandlung müssen Sie unter Umständen antibiotische Augentropfen (oder eine andere antibiotische Behandlung) anwenden, damit keine Augeninfektion auftritt.

#### **Falls Sie einen Arzttermin vergessen haben**

Melden Sie sich so schnell wie möglich bei Ihrem Augenarzt, damit ein neuer Termin vereinbart werden kann.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Macugen Nebenwirkungen haben, obwohl nicht jeder davon betroffen sein muss. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei mehr als einem von 10 Patienten in klinischen Studien) wurden wahrscheinlich eher durch das Injektionsverfahren als durch das Arzneimittel verursacht. Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet: Entzündung der Augen, Augenschmerzen, erhöhter Augeninnendruck, kleine Unregelmäßigkeiten auf der Augenoberfläche (Keratitis punctata), kleine Teilchen oder Punkte im Sehfeld (Mückensehen oder Trübungen).

Gelegentlich kann nach der Behandlung mit Macugen in den folgenden zwei Wochen eine Infektion im Inneren des Auges auftreten. Symptome, die bei Ihnen auftreten könnten, sind in Abschnitt 2 dieser Gebrauchsinformation („Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Macugen“) beschrieben. Bitte lesen Sie Abschnitt 2. Dort wird auch beschrieben, was Sie tun müssen, wenn solche Symptome bei Ihnen auftreten sollten.

Andere häufige Nebenwirkungen im Bereich des Auges, die möglicherweise auf das Arzneimittel oder das Injektionsverfahren zurückzuführen sind (bei mehr als einem von 100 Patienten in klinischen Studien): verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Augenbeschwerden, verringerte Sehfähigkeit, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Wahrnehmung von Lichtblitzen, Blutungen um das Auge herum (periorbitale Blutung), blutunterlaufenes Auge (Blutung der Bindehaut), Störung der gallertartigen Masse im Auge (Funktionsstörung des Glaskörpers), wie etwa Verschiebung oder Riss (Ablösung des Glaskörpers), Trübung der Linse (Katarakt), Störung im Bereich der Augenoberfläche (Hornhaut), Schwellung oder Entzündung des Augenlids, Schwellung im Bereich des inneren Augenlids oder der äußeren Oberfläche des Auges (Bindehaut), Entzündung der Augen, tränende Augen, Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Trockenheit, Augenausfluss, Augenreizung, Augenjucken, Augenrötung oder Pupillenerweiterung.

Andere häufige Nebenwirkungen nicht im Bereich des Auges, die möglicherweise auf das Arzneimittel oder das Injektionsverfahren zurückzuführen sind (bei mehr als einem von 100 Patienten in klinischen Studien): Kopfschmerzen oder Nasenlaufen.

Gelegentliche Nebenwirkungen im Bereich des Auges, die möglicherweise auf das Arzneimittel oder das Injektionsverfahren zurückzuführen sind (bei weniger als einem von 100 aber mehr als einem von 1000 Patienten in klinischen Studien): Entzündung des Auges oder der äußeren Oberfläche des Auges, Blutung im Auge oder im Inneren des Auges (Glaskörper), Spannung im Auge, Entzündung des mittleren Teils der Augenoberfläche (Keratitis), kleine Ablagerungen auf dem Auge oder auf der Augenoberfläche (Hornhaut), Ablagerungen im hinteren Auge, Jucken der Augenlider, Störungen der Augenreaktion auf Licht (gestörte Pupillenreflexe), kleine Erosion auf dem mittleren Teil der Augenoberfläche (Hornhaut), herabhängendes Augenlid, Narbe im Augeninneren (Netzhautnarbe), Knötchen auf dem Augenlid aufgrund einer Entzündung (Hagelkorn), verringerter Augeninnendruck, Reaktion an der Injektionsstelle, Bläschen an der Injektionsstelle, Verschiebung oder Riss der Schicht im hinteren Augenabschnitt (Netzhaut), Pupillenstörung, Störung des farbigen Teils des Auges (Iris), Verschluss einer Netzhautarterie, Ausstülpung des Augenlids, Störung der Augenbewegung, Augenlidreizungen, Blutung im Auge, Veränderung der Augenfarbe, Augenablagerungen, Augenentzündung (Iritis), Exkavation (Aushöhlung) des Sehnervenkopfes, Deformierung der Pupillen, Venenverschluss am hinteren Augenabschnitt, Austreten der inneren gallertartigen Masse des Auges.

Gelegentliche Nebenwirkungen, die nicht das Auge betreffen und die möglicherweise auf das Arzneimittel oder das Injektionsverfahren zurückzuführen sind (bei weniger als einem von 100, aber mehr als einem von 1000 Patienten in klinischen Studien): Alpträume, Depressionen, Taubheit, Schwindel, Herzklopfen, hoher Blutdruck, Erweiterung der Aorta (der Hauptschlagader), Entzündung der oberen Atemwege, Erbrechen, Verdauungsbeschwerden, Reizungen und Entzündungen der Haut, Veränderungen der Haarfarbe, Ausschlag, Juckreiz, nächtliche Schweißausbrüche, Rückenschmerzen, Müdigkeit, Schüttelfrost, Druckempfindlichkeit, Schmerzen im Brustbereich, plötzliches Fieber, Gliederschmerzen, Erhöhung der Leberenzyme, Abschürfungen.

In einigen seltenen Fällen wurden schwerwiegende allergische Reaktionen kurz nach der Injektion berichtet. Bitte suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn bei Ihnen kurz nach der Injektion Folgendes auftritt: plötzliche Atemschwierigkeiten oder pfeifende Atemgeräusche, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an den Händen oder den Füßen, Hautjucken, Ohnmacht, schneller Puls, Magenkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Bitte informieren Sie ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind oder wenn Sie Erfahrungen gemacht haben mit einer der aufgeführten Nebenwirkungen, die schwerwiegend sind.

## **5. WIE IST MACUGEN AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.  
Macugen sollte nach 2 Wochen Lagerung bei Raumtemperatur entsorgt werden.

Sie dürfen Macugen nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Macugen enthält**

- Der Wirkstoff ist: Pegaptanib-Natrium. 1 Fertigspritze zur Einmalgabe enthält eine Dosis von 0,3 mg Pegaptanib-Natrium.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Macugen aussieht und Inhalt der Packung**

Macugen ist als Packung mit einer Einzeldosis erhältlich.

Jede Packung enthält einen Beutel mit einer 1 ml Fertigspritze aus Typ-I-Glas in einem Halter aus Plastik. Die Spritze ist mit einem Elastomerstopfen und einem eingesetzten Spritzenkolben versehen. Sie hat einen aufgesetzten Luer-Lock-Adapter aus Polycarbonat, der mit einer Elastomerkappe verschlossen ist.

Die Packung wird ohne Kanüle abgegeben.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

**Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420 283 004 111

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 678 5800

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 335 61 00

**España**

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 2800

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Ísland**

Vistor hf

Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Κύπρος**  
GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD  
Τηλ: +35722818087

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL, filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**United Kingdom**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

7161/1 BEILAGE 1b)

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,3 mg Ranibizumab in 0,23 ml Lösung.

Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, das mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt wurde.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Sterile, klare, farblose bis blassgelbe wässrige Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lucentis ist zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Lucentis darf nur von qualifizierten Ophthalmologen, mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen, appliziert werden.

Die empfohlene Dosis für Lucentis ist 0,5 mg (0,05 ml).

In den ersten drei Monaten sollte Lucentis monatlich injiziert werden. In der nachfolgenden Erhaltungphase sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls der Patient einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen-Linie), sollte Lucentis verabreicht werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

Wie alle Parenteralia sollte Lucentis vor der Anwendung visuell auf Verfärbungen und Schwebstoffe untersucht werden.

Vor dem Beginn der Behandlung sollte der Patient angewiesen werden, sich selbstständig antimikrobielle Augentropfen zu applizieren (viermal täglich, jeweils 3 Tage vor und nach jeder Injektion).

Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, sterile Operationshandschuhe, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum (oder ein vergleichbares Instrument) und die Möglichkeit einer sterilen Parazentese (falls nötig). Vor der intravitrealen Verabreichung sollte eine gründliche Anamnese hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen erhoben werden (siehe Abschnitt 4.4). Vor der

Injektion sind die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche sowie eine adäquate Anästhesie und die Verabreichung eines topischen Breitbandantibiotikums erforderlich.

Informationen zur Zubereitung von Lucentis sind in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Die Injektionskanüle wird 3,5-4 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden werden und in Richtung Bulbuspitze gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert werden; die nachfolgenden Injektionen sollten an unterschiedlichen Stellen der Sklera verabreicht werden.

#### Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Lucentis wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Jedoch sind bei diesen Patienten keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Eine Anpassung der Dosis ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

Lucentis wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

##### *Ältere Patienten*

Es ist keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich.

##### *Ethnische Herkunft*

Zur Behandlung anderer Gruppen als Kaukasier liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. einem Verdacht darauf.

Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Behandlung mit Lucentis darf ausschließlich als intravitreale Injektion erfolgen.

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener von Lucentis, können mit einer Endophthalmitis, intraokularen Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogene traumatische Katarakt assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Lucentis muss immer unter aseptischen Injektionsbedingungen injiziert werden. Des Weiteren sollte der Patient im Anschluss an die Injektion eine Woche lang überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten angewiesen werden, mögliche Symptome einer Endophthalmitis oder eines der oben aufgeführten Ereignisse unverzüglich zu melden.

Eine Zunahme des intraokularen Druckes wurde innerhalb der ersten 60 Minuten nach der Injektion von Lucentis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen sowohl der intraokulare Druck als auch die Perfusion der Durchtrittsstelle des Nervus opticus kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei gleichzeitiger Gabe in beide Augen wurde nicht untersucht. Falls gleichzeitig eine bilaterale Behandlung durchgeführt wird, kann das zu einer erhöhten systemischen Exposition führen und somit das Risiko eines systemischen unerwünschten Ereignisses verstärken.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht potenziell auch bei Lucentis die Gefahr einer Immunogenität. Deshalb sollen Patienten dazu angehalten werden, Zeichen einer zunehmenden intraokularen Entzündung zu berichten, da dies ein klinisches Anzeichen für die Ausbildung einer intraokularen Antikörperreaktion sein kann.

Lucentis wurde nicht bei Patienten untersucht, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten.

Lucentis sollte nicht gleichzeitig mit anderen anti-VEGF-Agenzien (systemisch oder okular) verabreicht werden.

In folgenden Fällen sollte die Dosierung unterbrochen und die Behandlung nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden:

- einer Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (*best corrected visual acuity* BCVA) von  $\geq 30$  Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke;
- intraokularer Druck von  $\geq 30$  mmHg;
- Einriss der Retina;
- Subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung  $\geq 50\%$  der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung unterbrochen werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Für eine kombinierte Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin und Lucentis siehe Abschnitt 5.1.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Ranibizumab bei Schwangeren vor und es gibt keine Tierstudien. Es wird angenommen, dass die systemische Exposition nach intraokularer Verabreichung sehr niedrig ist. Aufgrund des Wirkmechanismus muss Ranibizumab jedoch als potenziell teratogen und embryo-/fetotoxisch eingestuft werden. Somit darf Ranibizumab während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung eine wirksame und sichere Verhütungsmethode anwenden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lucentis in die Muttermilch übergeht. Während der Anwendung von Lucentis wird empfohlen nicht zu stillen.

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

Die Behandlung mit Lucentis kann die Sehfähigkeit vorübergehend beeinträchtigen und somit die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die diese Veränderungen an sich feststellen, dürfen erst wieder am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Beeinträchtigung ihrer Sehfähigkeit abgeklungen ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In den drei klinischen Studien der Phase III bildeten insgesamt 1.315 Patienten das Kollektiv, das für die Ermittlung der Sicherheitsdaten herangezogen wird, mit 24-monatiger Behandlung mit Lucentis. Mit der empfohlenen Dosis von 0,5 mg wurden 440 Patienten therapiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem Injektionsvorgang standen waren Endophthalmitis, rhegmatogene Netzhautablösung, Einriss der Retina und iatrogene traumatische Katarakt (siehe Abschnitt 4.4).

Andere schwerwiegende okuläre Ereignisse waren intraokulare Entzündung und erhöhter Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die in den kontrollierten Phase-III-Studien FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) und FVF3192g (PIER) mit 0,5 mg Lucentis behandelt wurden, traten die unten aufgelisteten unerwünschten Ereignisse häufiger auf (mindestens 2 Prozentpunkte) als bei Patienten der Kontrollgruppen (Scheininjektion oder PDT mit Verteporfin). Deshalb wurden sie als potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben. Die unten aufgeführten Daten zur Sicherheit beinhalten darüber hinaus alle unerwünschten Ereignisse (bei mindestens 0,5 Prozentpunkten der Patienten) von denen angenommen wird, dass sie zumindest potenziell durch die Injektion als solche oder durch das Arzneimittel verursacht werden und bei den 440 Patienten auftraten, die mit 0,5 mg Lucentis in der Kombinationstherapie behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Untersuchungen

*Sehr häufig* Erhöhung des Augeninnendrucks

#### Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems

*Häufig* Anämie

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr häufig:* Kopfschmerzen

**Augenerkrankungen***Sehr häufig*

Vitritis, Glaskörperabhebung, Einblutungen in die Retina, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, Augenschmerzen, „Fliegende Mücken“ (Mouches volantes), Bindehautblutung, Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, trockenes Auge, okuläre Hyperämie, Pruritus des Auges.

*Häufig*

Netzhautdegeneration, Funktionsstörungen der Retina, Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Visusverschlechterung, Glaskörperblutung, Funktionsstörungen des Glaskörpers, Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Katarakt, subkapsuläre Katarakt, Trübung der hinteren Linsenkapsel, Keratitis punctata, Abrasio cornea, Reizzustand der Vorderkammer, Verschwommensehen, Blutungen an der Injektionsstelle, Einblutungen ins Auge, Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Augentränen, Photopsie, Photophobie, Augenbeschwerden, Augenlidödem, Augenlidschmerzen, Hyperämie der Konjunktiva.

*Gelegentlich*

Erbblindung, Endophthalmitis, Hypopyon, Vorderkammerblutung, Keratopathie, Irisadhäsion, Ablagerungen auf der Kornea, Ödeme der Kornea, Striae der Kornea, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reizungen an der Injektionsstelle, abnormales Gefühl im Auge, Reizungen des Augenlids.

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***Häufig*

Husten

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***Häufig*

Übelkeit

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***Häufig*

Allergische Reaktion (Hautausschlag, Urticaria, Pruritus, Erythem)

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen***Sehr häufig*

Arthralgie

**Infektionen und parasitäre Erkrankungen***Sehr häufig*

Nasopharyngitis

**Erkrankungen des Immunsystems***Häufig*

Hypersensibilität

**Psychiatrische Erkrankungen***Häufig*

Angstzustände

**Produktklassenspezifische Nebenwirkungen:** In Phase III Studien war bei

Ranibizumab-behandelten Patienten die Gesamthäufigkeit des Auftretens von Blutungen außerhalb des Auges, eine Nebenwirkung, die möglicherweise mit der systemischen VEGF (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor) Inhibierung zusammenhängt, leicht erhöht. Es gab jedoch keine einheitliche Verteilung innerhalb der verschiedenen Blutungstypen. Es besteht ein theoretisches Risiko für arterielle thrombembolische Ereignisse nach der intravitrealen Anwendung von VEGF-Inhibitoren.

In klinischen Studien mit Lucentis wurde eine geringe Inzidenzrate für arterielle thrombembolische Vorkommnisse beobachtet. Es gab keine größeren Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen.

#### 4.9 Überdosierung

Aus den klinischen Studien und Post-Marketing Daten wurden Fälle einer unbeabsichtigten Überdosierung berichtet. Als Nebenwirkungen in den genannten Fällen traten erhöhter Augeninnendruck, vorübergehende Blindheit, verringerte Sehschärfe, Hornhautödem, Schmerzen an der Hornhaut und Augenschmerzen auf. Falls eine zu hohe Dosis verabreicht wurde, sollte der Augeninnendruck überwacht und je nach Einschätzung durch den behandelnden Arzt gegebenenfalls behandelt werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanzen zur Verhinderung der Neovaskularisationen, ATC-Code: S01LA04

Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist. Es bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen (wie VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> und VEGF<sub>165</sub>) und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 bindet. Die Bindung von VEGF-A an seine Rezeptoren induziert Endothelzell-Proliferation und Neovaskularisation sowie vaskuläre Leckage – alles Faktoren, von denen man annimmt, dass sie zur Progression der neovaskulären Form der altersabhängiger Makuladegeneration beitragen.

Bei Patienten mit neovaskulärer AMD wurde die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis mittels dreier randomisierter Doppelblind-Studien untersucht, in denen die Patienten entweder Scheininjektionen oder den Wirkstoff erhielten. Insgesamt wurden 1.323 Patienten (879 in der mit Wirkstoff behandelten Gruppe und 444 in der Kontrollgruppe) eingeschlossen.

In der Studie FVF2598g (MARINA) erhielten Patienten mit minimal klassischer choroidaler Neovaskularisation (CNV) oder okkulter CNV ohne klassische Anteile monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3 mg oder 0,5 mg Lucentis oder eine Scheininjektion. Insgesamt wurden in diese Studie 716 Patienten eingeschlossen (Scheininjektion: 238; Lucentis 0,3 mg: 238; Lucentis 0,5 mg: 240). Die Daten wurden bis einschließlich Monat 24 erfasst.

In der Studie FVF2587g (ANCHOR) erhielten Patienten mit vorwiegend klassischen CNV entweder: 1) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3 mg Lucentis und eine Schein-PDT; 2) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,5 mg Lucentis und eine Schein-PDT; oder 3) eine intravitreale Scheininjektion und eine PDT mit Verteporfin. Eine Schein-PDT oder eine PDT mit Verteporfin wurde initial zusammen mit der Lucentis-Injektion verabreicht und darüber hinaus nachfolgend alle 3 Monate wiederholt, falls eine Fluoreszein-Angiografie eine weiterbestehende oder wiederauftretende vaskuläre Leckage zeigte. Insgesamt wurden 423 Patienten in die Studie eingeschlossen (Scheininjektion: 143; Lucentis 0,3 mg: 140; Lucentis 0,5 mg: 140). Die Daten wurden bis einschließlich Monat 24 erfasst.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt der Anteil an Patienten, deren Visus erhalten blieb, definiert als ein Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben über die Zeitdauer von 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Bei nahezu allen Patienten, die mit Lucentis behandelt wurden (95%), blieb die Sehschärfe erhalten. Bei 34-40% der mit Lucentis behandelten Patienten verbesserte sich der Visus klinisch signifikant, was als Zunahme der Sehschärfe um 15 Buchstaben oder mehr nach 12 Monaten definiert war. Die Größe der Läsion hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Endergebnis. Generell hatten Patienten mit einer geringen Sehschärfe (<20/200) zu Beginn der

Behandlung von der Therapie einen Vorteil. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass eine neovaskuläre AMD, die sich zu Läsionen mit subretinaler Fibrose und fortgeschrittener geografischer Atrophie entwickelt hat, auf Lucentis reagiert. Detaillierte Zahlen sind in den nachfolgenden Tabellen aufgelistet.

**Tabelle 1 12- und 24-Monatsdaten der Studie FVF2598g (MARINA)**

Messgröße	Monat	Kontrolle (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe (%) <sup>a</sup> (Erhalt der Sehkraft)	Monat 12	62%	95%
	Monat 24	53%	90%
Gewinn um ≥15 Buchstaben an Sehschärfe (%) <sup>a</sup>	Monat 12	5%	34%
	Monat 24	4%	33%
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) <sup>a</sup>	Monat 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Monat 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

<sup>a</sup> p<0,01

**Tabelle 2 12- und 24-Monatsdaten der Studie FVF2587g (ANCHOR)**

Messgröße	Monat	PDT mit Verteporfin (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe (%) <sup>a</sup> (Erhalt der Sehkraft)	Monat 12	64%	96%
	Monat 24	66%	90%
Gewinn um ≥15 Buchstaben an Sehschärfe (%) <sup>a</sup>	Monat 12	6%	40%
	Monat 24	6%	41%
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) <sup>a</sup>	Monat 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Monat 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

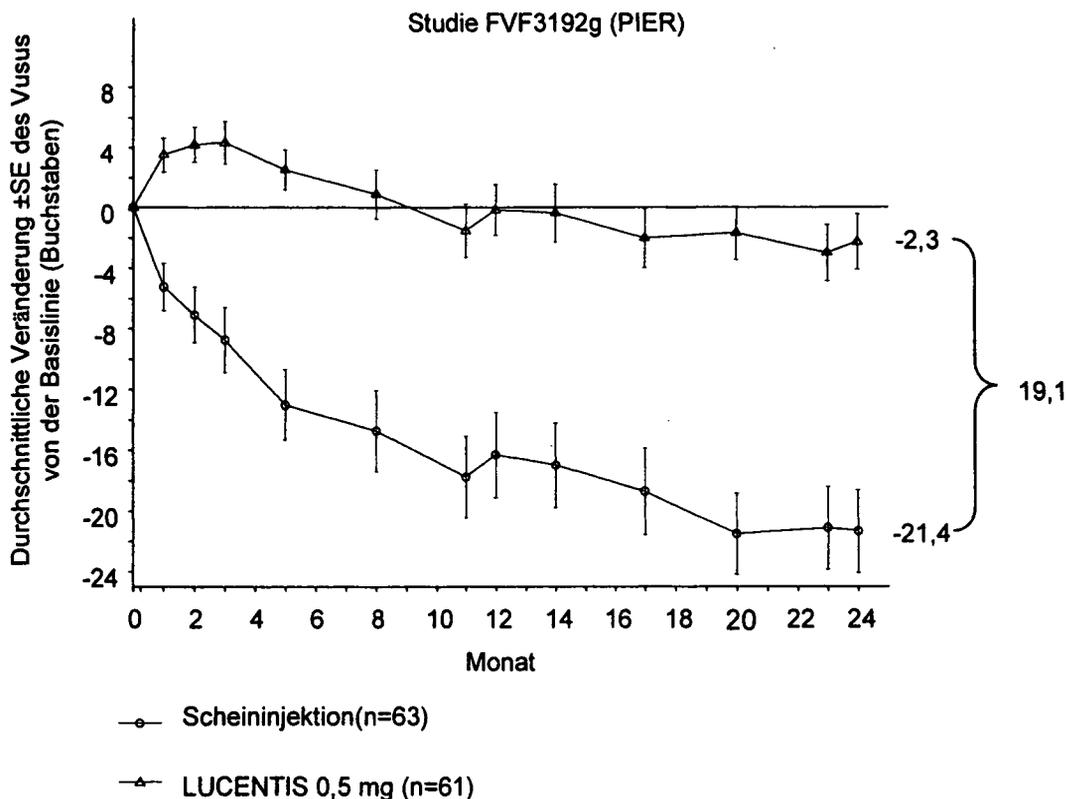
<sup>a</sup> p<0,01



klassischen CNV-Anteil) wurde die Zwei-Jahres-Studie FVF3192g (PIER) durchgeführt, eine randomisierte Doppelblind-Studie, bei der die Patienten der Kontrollgruppe eine Scheininjektion erhielten. Für den Zeitraum von drei Monaten erhielten die Patienten einmal monatlich entweder eine Scheininjektion oder 0,3 mg bzw. 0,5 mg Lucentis intravitreal injiziert. Danach betrug der Abstand der Injektionen drei Monate. Insgesamt wurden in die Studie 184 Patienten eingeschlossen (Lucentis 0,3 mg: 60; Lucentis 0,5 mg: 61; Kontrollgruppe mit Scheininjektion: 63); 107 (88%) mit Ranibizumab behandelte Patienten beendeten die Studie nach Monat 24. Ab dem 14. Behandlungsmonat durften Patienten mit Scheininjektionen in der Studie zur Behandlung mit Ranibizumab wechseln und ab dem 19. Monat waren häufigere Behandlungen möglich. Von Tag 0 bis Monat 24 erhielten die Patienten der PIER-Studie durchschnittlich insgesamt 10 von 13 möglichen Behandlungen.

Der primäre Endpunkt der PIER-Studie war die durchschnittliche Änderung des Visus nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund. Nach einer anfänglichen Verbesserung des Visus (in Folge der monatlichen Verabreichung) verschlechterte sich die Sehschärfe der Patienten bei der 3-monatlichen Gabe von Lucentis wieder und ging nach Monat 12 bis auf das Ausgangsniveau zurück. Dieser Effekt wurde hauptsächlich nach 24 Monaten erhalten (siehe Abbildung 2). Bei den meisten Patienten der PIER-Studie, die mit Lucentis behandelt wurden (82%), blieb der Visus während der 24 Monate erhalten. Daten aus einer begrenzten Anzahl von Patienten, die zur Rhanibizumab Behandlung überwechselten, nachdem sie über 1 Jahr eine Scheininjektion erhielten, deuten darauf hin, dass ein frühzeitiges Einsetzen der Behandlung mit einem besseren Erhalt des Visus einhergeht, im Vergleich zu Behandlungen, die erst einsetzen, wenn die Krankheit schon ein weiter fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

**Abbildung 2** Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert im Laufe von 24 Monaten in der Studie FVF3192g (PIER)



Daten einer offenen klinischen Studie (PROTECT), in der die Sicherheit bei Patienten untersucht wurde, die am selben Tag eine PDT mit Verteporfin und eine Behandlung mit Lucentis 0,5 mg erhielten, zeigten bei 32 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 9 Monaten, dass die Inzidenz intraokularer Inflammation nach der initialen Behandlung 6,3% betrug (zwei von 32 Patienten).

In den beiden Studien MARINA und ANCHOR resultierte die unter der Behandlung mit 0,5 mg Lucentis nach Monat 12 beobachtete Verbesserung des Visus in einem Nutzen für den Patienten, gemessen anhand der drei Subskalen des *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (VFQ-25), die zuvor als sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit festgelegt worden waren (Tätigkeiten mit Bezug auf Nah- und Weitsehen sowie weitere, vom Sehen abhängige Tätigkeiten). In der MARINA Studie hatte sich die Differenz zur Kontrollgruppe nach Monat 24 weiter vergrößert ( $p < 0,0001$  für alle drei Subskalen). In der ANCHOR Studie wurde der Behandlungseffekt von Ranibizumab gegenüber PDT mit Verteporfin hauptsächlich für die drei VFQ-25 Score-Werte nach 24 Monaten erhalten. Alle Unterschiede zwischen Lucentis 0,5 mg und den zwei Kontrollgruppen waren statistisch signifikant und klinisch relevant, mit p-Werten zwischen 0,009 bis  $< 0,0001$ .

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach monatlicher intravitrealer Verabreichung von Lucentis bei Patienten mit neovaskulärer AMD waren die Serumspiegel von Ranibizumab generell niedrig, wobei die maximalen Serumspiegel ( $C_{\max}$ ) im Allgemeinen unterhalb des Ranibizumab-Spiegels lagen, der notwendig ist, um die biologische Aktivität von VEGF um 50% zu hemmen (11-27 ng/ml, gemäß In-vitro-Zellproliferationsassay).  $C_{\max}$  war dosisproportional bei Dosierungen im Bereich von 0,05 bis 1,0 mg/Auge.

Basierend auf einer Analyse der Populationspharmakokinetik und der Elimination von Ranibizumab aus dem Serum bei Patienten, die mit der 0,5-mg-Dosis behandelt wurden, ergibt sich eine durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Ranibizumab aus dem Glaskörper von etwa 9 Tagen. Bei monatlicher intravitrealer Gabe von Lucentis 0,5 mg/Auge ist das etwa ein Tag nach der Verabreichung auftretende  $C_{\max}$  von Ranibizumab im Serum im Allgemeinen zwischen 0,79 und 2,90 ng/ml zu erwarten, und  $C_{\min}$  liegt in der Regel voraussichtlich zwischen 0,07 und 0,49 ng/ml. Die Ranibizumab Konzentrationen im Serum sind voraussichtlich etwa 90.000-mal niedriger als im Glaskörper.

**Patienten mit Niereninsuffizienz:** Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik von Lucentis bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu untersuchen. Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse lag bei 68% der Patienten (136 von 200) eine Niereninsuffizienz vor (46,5% leicht [50-80 ml/min], 20% mittelschwer [30-50 ml/min] und 1,5% schwer [ $< 30$  ml/min]). Die systemische Clearance war geringfügig niedriger; dies war jedoch klinisch nicht signifikant.

**Leberinsuffizienz:** Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Lucentis bei Patienten mit Leberinsuffizienz durchgeführt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die beidseitige, zweiwöchentliche intravitreale Verabreichung von Ranibizumab in Dosierungen zwischen 0,25 mg/Auge und 2,0 mg/Auge über bis zu 26 Wochen führte bei Cynomolgusaffen zu dosisabhängigen Wirkungen auf das Auge.

Intraokular traten dosisabhängige Anstiege von Entzündungsparametern und -zellen in der vorderen Augenkammer auf, die ihren Höchstwert zwei Tage nach der Injektion erreichten. Im Allgemeinen nahm der Schweregrad dieser Entzündungsreaktion mit den nachfolgenden Injektionen bzw. während der Genesung ab. Im hinteren Augensegment kam es im Glaskörper zu Zellinfiltration und „fliegenden Mücken“, wobei diese Erscheinungen in der Regel ebenfalls dosisabhängig waren und bis zum Ende des Behandlungszeitraums anhielten. In der 26-wöchigen Studie nahm der Schweregrad der Glaskörperentzündung mit der Zahl der Injektionen zu. Nach der Genesung wurden jedoch Hinweise auf eine Reversibilität beobachtet. Art und Zeitpunkt der Entzündung des hinteren Segments lassen auf eine immunvermittelte Antikörperreaktion schließen, die möglicherweise klinisch irrelevant ist. In einigen Tieren wurde nach einer relativ lang andauernden starken Entzündung die Bildung einer Katarakt beobachtet, was die Vermutung nahe legt, dass die Linsenveränderungen die Folge einer

schweren Entzündung waren. Unabhängig von der Dosis wurde nach intravitrealen Injektionen eine vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks beobachtet.

Mikroskopische Veränderungen im Auge waren auf die Entzündung zurückzuführen und wiesen nicht auf degenerative Prozesse hin. Granulomatöse entzündliche Veränderungen wurden in der Sehnervenpapille festgestellt. In der Genesungsphase nahmen diese Veränderungen im hinteren Segment ab und bildeten sich in einigen Fällen komplett zurück.

Nach intravitrealer Gabe zeigten sich keine Anzeichen systemischer Toxizität. Antikörper gegen Ranibizumab wurden im Serum und im Glaskörper bei einer Untergruppe von Tieren gefunden.

Es sind keine Daten zur karzinogenen, mutagenen oder reproduktiven und ontogenetischen Toxizität verfügbar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

$\alpha,\alpha$ -Trehalose-Dihydrat  
Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Histidin  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,23 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutyl), mit 1 Filterkanüle, 1 Injektionskanüle und 1 Spritze (Polypropylen). Packung enthält 1 Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Durchstechflasche nur einmal verwenden.

Um Lucentis für die intravitreale Anwendung vorzubereiten, bitte die folgenden Instruktionen beachten:

1. Vor dem Aufziehen muss der äußere Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche desinfiziert werden.

2. Die 5- $\mu$ m-Filterkanüle (beigelegt) wird unter sterilen Bedingungen auf die 1-ml-Spritze (beigelegt) gesteckt. Die stumpfe Filterkanüle in das Zentrum des Gummistopfens drücken, bis die Nadel die Unterkante des Gefäßes berührt.
3. Den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche aufziehen, dabei das Gefäß in senkrechter, leicht geneigter Position halten, um die vollständige Entnahme zu erleichtern.
4. Während des Entleerungsvorgangs des Gefäßes den Spritzenstempel ausreichend anziehen, um die Filterkanüle vollständig zu entleeren.
5. Die stumpfe Filterkanüle von der Spritze abnehmen, dabei die stumpfe Filterkanüle im Gefäß belassen. Nach dem Aufziehen wird diese Filterkanüle verworfen, sie darf nicht zur intravitrealen Injektion verwendet werden.
6. Die Injektionskanüle (beigelegt) unter sterilen Bedingungen fest auf die Spritze aufstecken.
7. Vorsichtig die Schutzkappe von der Injektionskanüle abziehen, ohne dabei die Injektionskanüle von der Spritze abzutrennen.

Zu beachten: Während des Abziehens der Schutzkappe sollte die Injektionskanüle an ihrer gelben Aufsteckkappe gehalten werden.

8. Vorsichtig die überschüssige Luft aus der Spritze drücken und die Dosierung auf die 0,05-ml-Markierung der Spritze einstellen. Die Spritze ist nun fertig zur Injektion.

Zu beachten: Die Injektionsnadel nicht abwischen und den Spritzenkolben nicht zurückziehen.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/374/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

22.01.2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Genentech, Inc.  
1 DNA Way  
Süd San Francisco, CA 94080-4990  
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma S.A.S.  
Centre de Biotechnologie  
8, rue de l'Industrie  
F-68330 Huningue  
Frankreich

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Zulassung muss sicherstellen, dass zum Zeitpunkt der Einführung alle potenziellen Lucentis-Verschreiber ein Informationspaket für Ärzte mit den folgenden Informationen erhalten haben:

- Arztinformation
- Video über die Durchführung einer intravitrealen Injektion
- Piktogramm über die Durchführung einer intravitrealen Injektion
- Informationspaket für Patienten

Die Arztinformation soll folgende Schlüsselemente enthalten:

- Fachinformation
- Steriltechniken, inklusive periokularer und okularer Desinfektion zur Minimierung des Risikos einer Infektion
- Gebrauch von Antibiotika
- Gebrauch von Povidonjodid oder einem vergleichbaren Produkt
- Techniken der intravitrealen (IVT) Injektion
- Maßgebliche Anzeichen und Symptome unerwünschter Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer IVT-Injektion auftreten können
- Behandlung unerwünschter Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer IVT-Injektion auftreten können

Das Informationspaket für Patienten soll sowohl in Form einer Patienteninformationsbroschüre als auch einer Audio-CD bereitgestellt werden, die folgende Schlüsselemente enthalten:

- Packungsbeilage
- Vorbereitung für eine Behandlung mit Lucentis

- Welche Schritte folgen einer Behandlung mit Lucentis
- Maßgebliche Anzeichen und Symptome schwerer unerwünschter Ereignisse
- Wann wird ein Arztbesuch dringend empfohlen

Der Inhaber der Zulassung muss diese Schulungsmaßnahmen national vor der Markteinführung und in Abstimmung mit der zuständigen Gesundheitsbehörde des Mitgliedsstaates implementieren.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

**Pharmakovigilanz-System**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Version 8.0 beschrieben und in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

**Risikomanagementplan**

Der Inhaber der Zulassung verpflichtet sich, Studien und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten gemäß dem Pharmakovigilanzplan durchzuführen, beschrieben im Risikomanagementplan (RMP) Version 4 vom 20. Februar 2009 im Modul 1.8.2 des Zulassungsantrages bzw. entsprechend des aktualisierten und durch den CHMP genehmigten RMPs.

Gemäß der CHMP Guideline *on Risk Management Systems for medicinal products of human use*, muss ein aktualisierter RMP mit dem nächsten *Periodic Safety Update Report (PSUR)* eingereicht werden.

Ein aktualisierter RMP muss außerdem eingereicht werden

- Wenn neue Informationen vorliegen, die die derzeitigen Sicherheitsanforderungen, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung beeinflussen.
- Binnen 60 Tagen nachdem ein wichtiger Meilenstein (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht ist.
- Nach Aufforderung durch die EMEA.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung  
Ranibizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab. Durchstechflasche enthält 2,3 mg Ranibizumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:  $\alpha, \alpha$ -Trehalose-Dihydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit 0,23 ml Injektionslösung

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravitrealen Anwendung.  
Durchstechflasche nur für den einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.  
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/374/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETTIERUNG DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung  
Ranibizumab  
Zur intravitrealen Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Durchstechflasche = 2,3 mg Ranibizumab.

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER**

### **Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung Ranibizumab**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit dem Arzneimittel behandelt werden.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Lucentis und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Lucentis beachten?
3. Wie ist Lucentis anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lucentis aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST LUCENTIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Lucentis wird von Ihrem Augenarzt nach örtlicher Betäubung direkt ins Auge gespritzt.

Es wird zur Behandlung der Netzhaut (dem lichtempfindlichen hinteren Teil des Auges) angewendet, wenn abnormes Wachstum von Blutgefäßen und Austritt von Flüssigkeit ins Auge Netzhautschäden verursachen. Dies tritt bei Erkrankungen wie der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) auf. Lucentis kann helfen, die beeinträchtigte Sehkraft wieder zu verbessern oder eine Verschlechterung zu verhindern.

Der Wirkstoff von Lucentis ist Ranibizumab. Ranibizumab hilft, krankhafte Prozesse, die zum Fortschreiten der AMD beitragen, wie das Wachstum und die Undichtigkeit (Leckage) der neuen Blutgefäße, im Auge zu stoppen.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON LUCENTIS BEACHTEN?**

**Lucentis darf nicht bei Ihnen angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Ranibizumab oder einen der sonstigen Bestandteile von Lucentis sind, die am Ende dieser Packungsbeilage aufgeführt sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie eine Augeninfektion oder eine Infektion in der Umgebung des Auges haben.
- wenn Sie Schmerzen oder eine Rötung (schwere intraokulare Entzündung) im Auge haben.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Lucentis ist erforderlich,**

- da Lucentis als Injektion direkt ins Auge gespritzt wird. Nach der Behandlung mit Lucentis können gelegentlich eine Infektion des hinteren Auges, Schmerzen oder Rötung (Entzündung), Abheben oder Einreißen der Netzhaut im hinteren Auge (Netzhautablösung) oder Trübung der Linse (Katarakt) auftreten. Es ist wichtig, dass Entzündungen oder Netzhautablösungen möglichst schnell erkannt und behandelt werden. Bitte wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, sobald Anzeichen wie Augenschmerzen, zunehmende Beschwerden oder Rötung, verschwommenes oder schlechteres Sehen, vermehrtes Sehen kleiner Partikel oder verstärkte Lichtempfindlichkeit auftreten.

- Bei einigen Patienten kann direkt nach der Injektion der Augeninnendruck für kurze Zeit ansteigen. Es kann sein, dass Sie das nicht bemerken und deshalb Ihr Arzt den Augeninnendruck nach jeder Injektion kontrolliert.

#### **Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)**

Die Anwendung von Lucentis wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht und wird deshalb nicht empfohlen.

#### **Bei Anwendung von Lucentis mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Lucentis bei Schwangeren vor. Das potenzielle Risiko ist deshalb unbekannt. Falls Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie bitte vor der Behandlung mit Lucentis mit Ihrem Arzt darüber.
- Lucentis wird während der Stillzeit nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Lucentis in die Muttermilch übergeht. Bitte fragen Sie vor der Behandlung mit Lucentis Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Nach der Behandlung mit Lucentis kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. In diesem Fall sollten Sie solange nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis sich dies gebessert hat.

### **3. WIE IST LUCENTIS ANZUWENDEN?**

Alle Lucentis-Injektionen werden Ihnen von Ihrem Arzt verabreicht.

Lucentis wird als Einzelinjektion in das Auge gespritzt. Während der ersten 3 Monate der Behandlung wird die Injektion einmal pro Monat verabreicht. Danach wird Ihr Arzt monatlich Ihr Sehvermögen untersuchen. Falls sich Ihr Zustand verschlechtert, wird Ihr Arzt das betroffene Auge erneut mit Lucentis behandeln. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als 1 Monat sein.

Zum Schutz vor Infektionen wird der Arzt vor der Injektion antibiotische Augentropfen geben und das Auge gründlich reinigen. Damit Sie möglichst keine oder nur geringe Schmerzen haben, wird Ihr Arzt die Einstichstelle vor der Injektion örtlich betäuben.

Vor und nach jeder Injektion wird Ihnen Ihr Arzt antimikrobielle Augentropfen vier mal täglich für drei Tage vor und nach jeder Injektion empfehlen, um eine mögliche Infektion zu vermeiden.

#### **Ältere Menschen (65 Jahre und älter)**

Lucentis kann bei Personen, die 65 Jahre oder älter sind, ohne Dosisanpassung verabreicht werden.

#### **Wenn eine Lucentis-Dosis nicht gegeben wurde**

Setzen Sie sich sobald als möglich mit Ihrem Arzt oder Ihrer Klinik in Verbindung, um einen neuen Termin für die Behandlung festzulegen.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Lucentis beenden**

Wenn Sie in Erwägung ziehen, die Behandlung mit Lucentis abbrechen, besprechen Sie diese Entscheidung bei Ihrem nächsten Termin mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Sie beraten und entscheiden, wie lange Sie mit Lucentis behandelt werden müssen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Lucentis Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen. Bitte lassen Sie sich von der Liste der möglichen Nebenwirkungen nicht beunruhigen. Möglicherweise tritt keine davon bei Ihnen auf.

Im Zusammenhang mit der Verabreichung von Lucentis kann es zu einigen Nebenwirkungen kommen, die vorwiegend das Auge betreffen und durch die Injektion als solche verursacht werden. Gelegentlich kann in den ersten zwei Wochen nach der Behandlung mit Lucentis eine Infektion des hinteren Auges, Abheben oder Einreißen der Netzhaut im hinteren Auge (Netzhautablösung) oder Trübung der Linse (Katarakt) auftreten. Andere Nebenwirkungen sind Schmerzen oder Rötung (Entzündung) und erhöhter Augeninnendruck. Symptome, die dabei möglicherweise auftreten sind in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation („Was müssen Sie vor der Anwendung von Lucentis beachten?“) aufgeführt. Bitte lesen Sie Abschnitt 2. Dort ist beschrieben was zu tun ist, falls eines der Symptome auftritt.

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (diese können 10 oder mehr von 100 Patienten betreffen)

Die häufigsten Nebenwirkungen am Auge, über die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Lucentis oder der Injektion als solcher berichtet wurde, sind: Entzündung des Auges, verschwommenes Sehen, Blutung im hinteren Augenabschnitt (retinale Blutung), Störungen des Sehvermögens, Augenschmerzen, Erscheinen von kleinen Partikeln oder Punkten im Sichtfeld („fliegende Mücken“), blutunterlaufene Augen, Irritationen des Auges, Fremdkörpergefühl im Auge, vermehrter Tränenfluss, Entzündung oder Infektion der Lidränder, trockenes Auge, Rötung oder Juckreiz des Auges. Erhöhter Augeninnendruck wurde sehr häufig beobachtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nicht das Auge betreffen und die möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung mit Lucentis oder der Injektion als solcher stehen, sind: Halsentzündung, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen.

##### **Häufige Nebenwirkungen** (diese können 1 bis 10 von 100 Patienten betreffen)

Andere häufige Nebenwirkungen am Auge, über die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Lucentis oder der Injektion als solcher berichtet wurde, sind: Erscheinen von Lichtblitzen und Punkten („fliegende Mücken“) bis hin zum Verlust des Sehvermögens, verringerte Sehschärfe, Schwellung eines Augenteiles (Uvea, Hornhaut), Trübung der Linse, kleine Punkte auf der Augenoberfläche, Blutungen ins Auge, Augentränen mit Juckreiz, Rötung und Schwellung (Konjunktivitis), Lichtempfindlichkeit, Augenbeschwerden, Schwellung des Augenlids, Schmerzen am Augenlid.

Andere häufige Nebenwirkungen, die möglicherweise durch die Behandlung mit Lucentis oder der Injektion als solcher verursacht werden, sind: Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Angstzustände, Husten, Übelkeit, allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz, Hautrötungen.

##### **Gelegentliche Nebenwirkungen** (diese können weniger als 1 von 100 Patienten betreffen)

Gelegentliche Nebenwirkungen am Auge, über die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Lucentis oder der Injektion als solcher berichtet wurde, sind: Erblindung, Infektion des Augapfels (Endophthalmitis), Entzündung und Blutung im vorderen Augenabschnitt, Eiterbläschen auf dem Auge, Veränderungen im zentralen Bereich der Augenoberfläche, Schmerzen oder Reizungen an der Einstichstelle, abnormales Gefühl im Auge, Reizungen des Augenlids.

**Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.**

**5. WIE IST LUCENTIS AUFZUBEWAHREN?**

- Lucentis für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen Lucentis nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach EXP angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Verwenden Sie keine beschädigten Packungen.

**6. WEITERE INFORMATIONEN****Was Lucentis enthält**

- Der Wirkstoff von Lucentis ist Ranibizumab (10 mg/ml). Jeder ml enthält 10 mg Ranibizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind  $\alpha,\alpha$ -Trehalose-Dihydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

**Wie Lucentis aussieht und Inhalt der Packung**

Lucentis ist eine Injektionslösung, in einer Durchstechflasche (0,23 ml). Die Lösung ist klar, farblos bis blassgelb und wässrig.

Eine Packung Lucentis enthält eine Durchstechflasche aus Glas mit Ranibizumab und einem Chlorbutyl-Gummistopfen, eine Filterkanüle zur Entnahme des Flascheninhalts, eine Injektionskanüle und eine Spritze zur Entnahme des Flascheninhalts sowie zur intravitrealen Injektion.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

Novartis Pharma S.A.S.  
Centre de Biotechnologie  
8, rue de l'Industrie  
F-68330 Huningue  
Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Тел.: +36 1 457 65 00

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 60 62 400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 7 887 070

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 550 8888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 77

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }**

## **WEITERE INFORMATIONEN, DIE FÜR ÄRZTE BZW. MEDIZINISCHES FACHPERSONAL BESTIMMT SIND**

### **Wie ist Lucentis vorzubereiten und zu verabreichen?**

Eine Durchstechflasche Lucentis ist zum einmaligen Gebrauch und für die ausschließliche intravitreale Anwendung vorgesehen.

Lucentis darf nur von qualifizierten Ophthalmologen, mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen, appliziert werden.

Die empfohlene Dosis für Lucentis ist 0,5 mg (0,05 ml).

Die Behandlung mit Lucentis beginnt in der Startphase mit einer Injektion pro Monat in 3 aufeinanderfolgenden Monaten. In der nachfolgenden Erhaltungphase sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls der Patient einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen-Linie), sollte Lucentis verabreicht werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

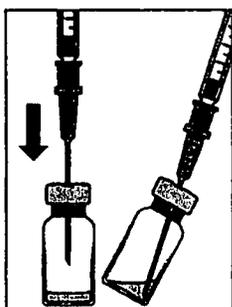
Wie alle Arzneimittel für den parenteralen Gebrauch sollte Lucentis vor der Anwendung visuell auf Verfärbungen und Schwebstoffe untersucht werden.

Vor der Behandlung sollte der Patient dazu angeleitet werden, sich selbst antibiotische Augentropfen verabreichen zu können (nach jeder Injektion sollte für 3 Tage 4-mal täglich getropft werden).

Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, sterile Operationshandschuhe, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum (oder ein vergleichbares Instrument) und die Möglichkeit einer sterilen Parazentese (falls nötig). Vor der intravitrealen Verabreichung sollte eine gründliche Anamnese hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen erhoben werden. Vor der Injektion sind die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche sowie eine adäquate Anästhesiebehandlung und die Verabreichung eines topischen Breitbandantibiotikums erforderlich.

Um Lucentis für die intravitreale Anwendung vorzubereiten, bitte nachfolgende Instruktionen beachten:

A.

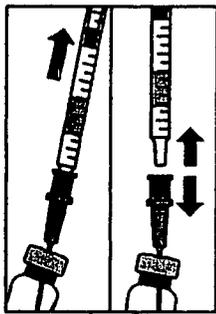


1. Vor dem Aufziehen muss der äußere Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche desinfiziert werden.

2. Die 5-µm-Filterkanüle (beigelegt) wird unter sterilen Bedingungen auf die 1-ml-Spritze (beigelegt) gesteckt. Die stumpfe Filterkanüle in das Zentrum des Gummistopfens drücken, bis die Nadel die Unterkante des Gefäßes berührt.

3. Den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche aufziehen, dabei das Gefäß in senkrechter, leicht geneigter Position halten, um die vollständige Entnahme zu erleichtern.

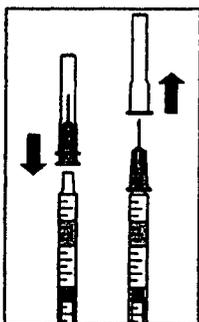
B.



4. Während des Entleerungsvorgangs des Gefäßes den Spritzenstempel ausreichend anziehen, um die Filterkanüle vollständig zu entleeren.

5. Die stumpfe Filterkanüle von der Spritze abnehmen, dabei die stumpfe Filterkanüle im Gefäß belassen. Nach dem Aufziehen wird diese Filterkanüle verworfen, sie darf nicht zur intravitrealen Injektion verwendet werden.

C.

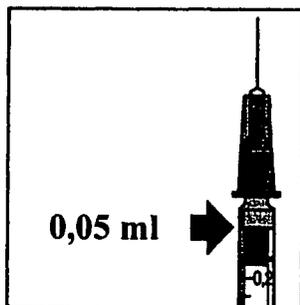


6. Die Injektionskanüle (beigelegt) unter sterilen Bedingungen fest auf die Spritze aufstecken.

7. Vorsichtig die Schutzkappe von der Injektionskanüle abziehen, ohne dabei die Injektionskanüle von der Spritze abzutrennen.

Zu beachten: Während des Abziehens der Schutzkappe sollte die Injektionskanüle an ihrer gelben Aufsteckkappe gehalten werden.

D.



8. Vorsichtig die überschüssige Luft aus der Spritze drücken und die Dosierung auf die 0,05-ml-Markierung der Spritze einstellen. Die Spritze ist nun fertig zur Injektion.

Zu beachten: Die Injektionsnadel nicht abwischen und den Spritzenkolben nicht zurückziehen.

Die Injektionskanüle wird 3,5-4 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden werden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert werden; bei den nachfolgenden Injektionen muss eine andere Einstichstelle auf der Sklera verwendet werden.

4161/S BEILAGE 1A)

**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.

Die 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 ist anzuwenden 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, Art und Dauer 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  $6 \text{ mg/m}^2$  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.

#### 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 Ausscheidung 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 Ausscheidung in Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. 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  $600 \text{ mW/cm}^2$  dauert es 83 Sekunden, um die benötigte Lichtdosis von  $50 \text{ J/cm}^2$  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.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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 Innenraumbeleuchtung 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. 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, die vereinzelt einen schweren Verlauf nehmen können, 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. Patienten sollten während der Visudyne-Infusion engmaschig medizinisch überwacht 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 Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt.

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).

### **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.

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>1</sup> .
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Hypercholesterinämie.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gelegentlich	Hyperästhesie.
Nicht bekannt	Vasovagale Reaktionen <sup>1</sup> .
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Starke Reduktion des Visus <sup>2</sup> , Sehstörungen wie Visusverschlechterung, undeutliches, verschwommenes Sehen sowie Photopsie, Gesichtsfelddefekte wie Skotom, graue oder dunkle Kreise und schwarze Flecken.
Gelegentlich	Netzhautablösung (nicht rhegmatogen), subretinale/retinale Hämorrhagie, Glaskörperhämorrhagie.
Selten	Nonperfusion der retinalen oder chorioidalen Gefäße.
Nicht bekannt	Riss des retinalen Pigmentepithels.
<b>Herzkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Myokardinfarkt <sup>3</sup> .
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Hypertonie.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Photosensibilitätsreaktionen <sup>4</sup> .
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
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.
Nicht bekannt	Bläschenbildung am Verabreichungsort.

**Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen, welche sich meistens als Rückenschmerzen bemerkbar machen <sup>5,6</sup> .
Nicht bekannt	Infusionsbedingte Brustschmerzen <sup>6</sup> .

- 1 Vasovagale Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen, die vereinzelt einen schweren Verlauf nehmen können. Generalisierte Symptome können sein: Kopfschmerzen, Unwohlsein, Synkopen, Schwitzen, Schwindel, Hautausschlag, Urticaria, Pruritus, Atemnot, Hitzegefühl und Änderungen des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz.
- 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 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.
- 6 Infusionsbedingte Rücken- und Brustschmerzen, die in andere Bereiche wie Becken, Schultergürtel und Brustkorb ausstrahlen können, jedoch nicht auf diese Bereiche begrenzt sein müssen.

**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

Verteporfin, auch bekannt als Benzoporphyrin-Derivat-Monosäure (BPD-MA), liegt als 1:1-Mischung der gleich aktiven Regioisomere BPD-MA<sub>C</sub> und BPD-MA<sub>D</sub> 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.

#### Altersbezogene Makuladegeneration mit vorwiegend klassischen subfovealen Läsionen

Visudyne wurde in zwei randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studien (BPD OCR 002 A und B) oder 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  $\geq 50$  % der gesamten Läsionsoberfläche, größte lineare Ausdehnung der gesamten Läsion  $\leq 9$  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 okkulten CNV ohne klassische Anteile

Der Nutzen des Produktes bei AMD-Patienten mit okkulten subfovealen 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 chorioidalen Neovaskularisationen [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

### Verteilung

$C_{max}$  beträgt nach einer 10-minütigen Infusion von 6 bzw. 12 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in der Zielpopulation ungefähr 1,5 bzw. 3,5 µg/ml. Diese Werte sind etwas höher (26 % für die vorgeschlagene Dosis von 6 mg/m<sup>2</sup>) als diejenigen, die bei jungen, gesunden Versuchspersonen beobachtet wurden, und können zu einer höheren Exposition führen. Die klinische Relevanz dieses altersbezogenen Unterschiedes ist gering, da die Risiko-Nutzen-Bewertung in der Zielpopulation günstig ist. 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.

Für beide Regioisomere waren  $C_{max}$  und AUC-Wert proportional zur Dosis. Die am Ende der Infusion gemessenen  $C_{max}$ -Werte waren für das Regioisomer BPD-MA<sub>D</sub> höher als für BPD-MA<sub>C</sub>. Das Verteilungsvolumen betrug 0,5 l/kg.

### Proteinbindung

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-Fraktionen 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.

### Ausscheidung

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

Die mittleren AUC-(Area under the curve = Integral der Blutspiegelkurve-)Werte lagen bei Versuchspersonen mit leichter Leberfunktionsstörung bis zu 1,4-mal höher als bei Versuchspersonen mit normaler Leberfunktion. Dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant und erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen.

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur wiederholten Anwendung bei Ratten und Hunden (einmal pro Tag ohne Licht, bis zu 4 Wochen lang) konnten bei Dosierungen, die mehr als ungefähr das 70-fache (Ratten) bzw. mehr als ungefähr das 32-fache (Hunde) der bei Menschen empfohlenen Dosis (basierend auf AUC) betragen, eine leichte extravasale Hämolyse und hämatopoetische Antworten nachgewiesen werden.

Die schnelle Verabreichung von 2,0 mg/kg Verteporfin mit einer Infusionsrate von 7 ml/Minute an anästhesierten Schweinen verursachte hämodynamische Effekte sowie gelegentlich einen schnellen Todeseintritt innerhalb von 2 Minuten während der Verabreichung des Arzneimittels. Ähnliche Effekte wurden in sedierten Schweinen beobachtet. Durch eine vorherige Diphenhydramin-Gabe wurden diese Wirkungen abgeschwächt, was darauf hinweist, dass Histamin bei diesem Prozess eine Rolle spielen könnte. Nicht anästhesierte, nicht sedierte Tiere wurden durch diese Dosierungsparameter nicht beeinflusst. Es wurden keine Veränderungen in anästhesierten Hunden oder Hunden bei Bewusstsein festgestellt, denen 20 mg/kg Verteporfin mit einer Infusionsrate von 5 ml/Minute verabreicht wurde. Die Effekte könnten aus einer Komplementaktivierung resultieren. Bei einer 5-fach höheren als der in behandelten Patienten erwarteten maximalen Plasmakonzentration löste Verteporfin *in vitro* eine geringe Komplementaktivierung in humanem Blut aus.

Das Ausmaß der okulären Toxizität, insbesondere auf Retina/Chorioidea, korrelierte bei normalen Kaninchen und Affen mit der Dosis des Arzneimittels, der Lichtdosis und der Zeitdauer des applizierten Lichts. Eine Studie zur retinalen Toxizität bei Hunden mit intravenöser Verabreichung von Verteporfin bei hellem Umgebungslicht auf die Augen zeigte keine okulären toxischen Befunde im Zusammenhang mit der Behandlung.

In einer Embryotoxizitäts-Studie zeigten Rattenfeten, deren Muttertiere mehr als ungefähr das 67-fache der für Menschen empfohlenen Dosis (basierend auf AUC) verabreicht wurde, eine erhöhte Häufigkeit von Anophthalmie/Mikrophthalmie, Rippenverformungen und Fötenveränderungen. Bei Feten von Kaninchen, die das 67-fache der bei Menschen empfohlenen Dosis erhielten, wurde keine Teratogenität festgestellt.

Bei den üblichen genotoxischen Untersuchungen erwies sich Verteporfin als nicht genotoxisch, unabhängig davon, ob es bei Licht oder ohne Lichteinwirkung verabreicht wurde.

Bei Ratten konnten keine Auswirkungen auf die männliche oder 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/m<sup>2</sup> basierend auf AUC<sub>inf</sub> bei männlichen bzw. weiblichen Ratten).

Bei Mäusen wurden immunmodulatorische Wirkungen festgestellt. Eine Ganzkörper-Lichtaktivierung innerhalb von 3 Stunden nach der Verteporfin-Verabreichung hat den Verlauf verschiedener immunologisch vermittelter pathologischer Zustände günstig beeinflusst und Immunreaktionen normaler Haut verringert, ohne eine Hautreaktivität oder eine allgemeine nicht-spezifische Immunsuppression zu verursachen.

## **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, mit Ausnahme der unter Abschnitt 6.6 genannten Substanzen.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Haltbarkeit in der ungeöffneten Durchstechflasche

4 Jahre

#### Haltbarkeit nach Auflösung 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.

Nach Auflösung und Verdünnung: 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 für die 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 Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung auf ein Endvolumen von 30 ml verdünnen, sodass die Dosierung 6 mg/m<sup>2</sup> 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 entsorgen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/140/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 27. Juli 2000  
Datum der letzten Verlängerung:

#### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST****Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist**

Novartis Pharma S.A.S.  
26 Rue de la Chapelle  
F-68333 Huningue Cedex  
Frankreich

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

**Pharmakovigilanz-System**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Version 8.0 beschrieben und in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

**PSURs**

Falls nicht anders vom CHMP bestimmt, reicht der Zulassungsinhaber PSURs in einem jährlichen Zyklus ein.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Visudyne 15 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Verteporfin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Verteporfin. Nach Rekonstitution enthält 1 ml 2 mg Verteporfin. 7,5 ml rekonstituierter Lösung enthalten 15 mg Verteporfin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Die Packung enthält eine Glasflasche mit Pulver.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nicht in Natriumchloridlösung auflösen.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 25°C lagern.

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

Haltbarkeit nach Rekonstitution: siehe Gebrauchsinformation.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex  
RH12 5AB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/140/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Die Beschilderung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Visudyne 15 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Verteporfin  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Vor der Anwendung die Packungsbeilage lesen

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Verteporfin

**6. WEITERE ANGABEN**

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER**

### **Visudyne 15 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Verteporfin**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Pflegepersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Ihr Pflegepersonal.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet**

1. Was ist Visudyne und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Visudyne beachten?
3. Wie ist Visudyne anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Visudyne aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST VISUDYNE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

##### **Was ist Visudyne?**

Visudyne enthält den Wirkstoff Verteporfin, der in einer als photodynamische Therapie bezeichneten Behandlung durch Laserlicht aktiviert wird. Wenn Sie eine Infusion von Visudyne erhalten, wird er über die Blutgefäße, einschließlich der Blutgefäße des Augenhintergrundes, in Ihrem Körper verteilt. Sobald das Laserlicht in das Auge trifft, wird Visudyne aktiviert.

##### **Wofür wird Visudyne angewendet?**

Visudyne wird verwendet zur Behandlung der feuchten Form der altersbezogenen Makuladegeneration und der pathologischen Myopie.

Diese Erkrankungen führen zu einem Visusverlust. Der Visusverlust wird durch die Neubildung von Blutgefäßen (chorioidale Neovaskularisationen), die die Netzhaut (lichtempfindliche Membran, die den Augenhintergrund überzieht) schädigen, hervorgerufen. Es gibt zwei Arten von chorioidalen Neovaskularisationen, die klassische und die okkulte.

Visudyne wird verwendet sowohl für die Behandlung der vorwiegend klassischen chorioidalen Neovaskularisationen bei Erwachsenen mit altersbedingter Makuladegeneration als auch zur Behandlung von allen Typen der chorioidalen Neovaskularisationen bei Erwachsenen mit pathologischer Myopie.

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VISUDYNE BEACHTEN?

### **Visudyne darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Verteporfin oder einen der sonstigen Bestandteile von Visudyne sind (für die vollständige Liste der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6 „Was Visudyne enthält“).
- wenn Sie an **Porphyrie** leiden (eine seltene Erkrankung, die die Lichtempfindlichkeit erhöht).
- wenn Sie an schweren **Leberfunktionsstörungen** leiden.

Sollte einer dieser Punkte auf Sie zutreffen, **benachrichtigen Sie Ihren Arzt. Bei Ihnen sollte Visudyne nicht angewendet werden.**

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Visudyne ist erforderlich**

- **Falls Sie während der Behandlung Probleme oder Krankheitserscheinungen wie Brustschmerzen, plötzlichen Bewusstseinsverlust, Schwitzen, Schwindel, Hautausschlag, Atemlosigkeit, Hitzegefühl, unregelmäßigen Herzschlag haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Ihr Pflegepersonal.**
- **Wenn Sie an einer Leberfunktionsstörung oder einer Blockade Ihrer Gallenwege leiden, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Therapie mit Visudyne beginnen.**
- **Falls während der Infusion die Infusionslösung in das umliegende Gewebe der Armvene austritt (Extravasation), so kann das schmerzhaft sein sowie Schwellungen, Bläschenbildung und Hautverfärbungen in der Umgebung der Injektionsstelle verursachen, besonders wenn die betroffene Stelle Licht ausgesetzt ist. In solchem Falle muss die Infusion sofort abgebrochen werden und die Haut mit kalten Umschlägen gekühlt und sorgfältig vor Licht geschützt werden, bis sich die Hautfarbe wieder normalisiert hat. Wenn nötig, erhalten Sie ein schmerzlinderndes Arzneimittel.**
- **Sie werden für 48 Stunden nach der Behandlung lichtempfindlich.** Meiden Sie während dieser Zeit direktes Sonnenlicht, helles Innenraumlicht, z. B. Solarium, starke Halogenleuchten oder hoch energetische Leuchtmittel bei Chirurgen und Zahnärzten und auch Licht von lichtaussendenden Medizinprodukten, wie z. B. Pulsoximetern (zur Messung des Sauerstoffgehaltes im Blut). Falls Sie während 48 Stunden nach der Behandlung ans Tageslicht müssen, schützen Sie Haut und Augen durch das Tragen lichtschtützender Kleidung und einer dunklen Sonnenbrille. Ein Sonnenschutzmittel bietet keinen Schutz. Normale Innenbeleuchtung stellt keine Gefahr dar.
- **Halten Sie sich nicht im Dunklen auf, denn bei normaler Innenraumbeleuchtung wird Visudyne schneller abgebaut.**
- **Falls Sie nach der Behandlung Probleme mit Ihren Augen haben, wie z. B. Verlust des Sehvermögens, informieren Sie bitte Ihren Arzt.**

### **Bei Anwendung von Visudyne mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, Ihr Pflegepersonal oder Ihren Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Tetracycline oder Sulfonamide (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- Phenothiazine (zur Behandlung von psychischen Erkrankungen oder Übelkeit und Erbrechen)
- Sulfonylharnstoff (zur Behandlung von Diabetes)
- Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckers
- Thiazid-Diuretika (zur Senkung von hohem Blutdruck)
- Griseofulvin (zur Behandlung von Pilzinfektionen)

benachrichtigen Sie Ihren Arzt oder Apotheker. Dies ist sehr wichtig, da die Einnahme dieser Arzneimittel die Lichtempfindlichkeit erhöhen kann.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Visudyne wurde nicht an schwangeren Frauen untersucht. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie schwanger sind, ob Sie glauben, schwanger zu sein oder ob Sie planen, schwanger zu werden. Sie sollten Visudyne nur erhalten, wenn Ihr Arzt dies als absolut notwendig erachtet.
- Verteporfin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen. Er/Sie wird entscheiden, ob Sie Visudyne erhalten. Sollten Sie Visudyne erhalten, wird ein Stillen innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung nicht empfohlen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

**Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Nach einer Behandlung mit Visudyne könnten Sie vorübergehend Sehstörungen, wie abnormales oder herabgesetztes Sehvermögen, haben. Sollte dieses eintreten, dürfen Sie solange nicht Auto fahren, mit Werkzeugen hantieren oder Maschinen bedienen, bis sich Ihr Sehvermögen wieder gebessert hat.

**Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Visudyne**

Visudyne enthält kleine Mengen Butylhydroxytoluol (E321). Dieser Inhaltsstoff reizt Augen, Haut und Schleimhäute.

**Wenn Sie direkt mit Visudyne in Berührung kommen, sollten Sie es daher gründlich mit Wasser abwaschen.**

**3. WIE IST VISUDYNE ANZUWENDEN?**

Die Behandlung mit Visudyne ist ein Prozess in zwei Schritten

- Zuerst bereitet Ihr Arzt oder Apotheker die Visudyne-Infusionslösung vor, die Ihnen Ihr Arzt oder Ihr Pflegepersonal in eine Vene mittels einer Infusion verabreicht (intravenöse Infusion).
- Der zweite Schritt ist die Aktivierung von Visudyne im Auge 15 Minuten nach Beginn der Infusion. Ihr Arzt wird ein spezielles Kontaktglas auf Ihr Auge setzen und Ihr Auge mit einem speziellen Laser behandeln. Über einen Zeitraum von 83 Sekunden erhalten Sie die zur Aktivierung von Visudyne erforderliche Lichtdosis. Während dieser Zeit müssen Sie die Anweisungen des Arztes beachten und Ihr Auge stillhalten.

Die Therapie mit Visudyne kann, wenn nötig, alle drei Monate und bis zu 4mal pro Jahr wiederholt werden.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Visudyne ist nur zur Behandlung von Erwachsenen und nicht zur Verwendung bei Kindern angezeigt.

**Wenn Ihnen eine größere Menge von Visudyne verabreicht wurde als geplant war**

Eine Überdosis von Visudyne kann den Zeitraum, in dem Sie lichtempfindlich sind, verlängern, so dass Sie die in Abschnitt 2 aufgeführten Empfehlungen länger als 48 Stunden befolgen müssen. Ihr Arzt wird Sie anweisen.

Eine Überdosierung sowohl von Visudyne als auch von Licht am behandelten Auge können das Sehvermögen stark einschränken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Visudyne Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen können mit bestimmten Häufigkeiten auftreten, die folgendermaßen festgelegt sind:

Sehr häufig	mehr als 1 Behandler von 10
Häufig	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten	weniger als 1 Behandelte von 10.000
Unbekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die meisten Nebenwirkungen sind von leichter bis mittelschwerer Natur und verschwinden üblicherweise einige Tage bis Wochen nach der Behandlung.

##### Häufige Nebenwirkungen

- **Augenerkrankungen:** Schwere Abnahme des Sehvermögens (Verlust von 4 Linien oder mehr innerhalb von 7 Behandlungstagen), gestörtes Sehvermögen wie unscharfes, verschleiertes oder undeutliches Sehen, Lichtblitze, verringertes Sehvermögen und eine Änderung des Gesichtsfeldes im behandelten Auge wie graue oder dunkle Schatten, blinde Flecken oder schwarze Flecken.
- **Nebenwirkungen an der Infusionsstelle:** Wie auch bei anderen Injektionen hatten einige Patienten an der Injektionsstelle Schmerzen, Schwellungen, Entzündungen und Nässen an der Infusionsstelle.
- **Allgemeine Erkrankungen:** Krankheitsgefühl (Übelkeit), Sonnenbrand ähnliche Reaktionen, Müdigkeit, infusionsbedingte Reaktionen, vorwiegend Rückenschmerz, der in andere Bereiche wie Becken, Schulter und Brustkorb, ausstrahlen kann, jedoch nicht auf diese Bereiche begrenzt ist, und erhöhte Cholesterinwerte.

##### Gelegentliche Nebenwirkungen

- **Augenerkrankungen:** Blutungen in Netzhaut oder Glaskörper (klare Gel-ähnliche Substanz, die den Augapfel hinter der Linse ausfüllt) und Ablösung der Netzhaut im behandelten Auge.
- **Nebenwirkungen an der Infusionsstelle:** Wie auch bei anderen Injektionen hatten einige Patienten Blutungen an der Injektionsstelle, Farbveränderungen der Haut und Überempfindlichkeit. Sollte dies bei Ihnen eintreten, ist diese Stelle solange lichtempfindlich bis die grüne Hautverfärbung wieder verschwunden ist.
- **Allgemeine Erkrankungen:** Schmerzen, erhöhter Blutdruck, erhöhte Sinnesempfindung und Fieber.

##### Seltene Nebenwirkungen

- **Augenerkrankungen:** Mangel an Blutzirkulation in der Netz- oder Aderhaut (die Gefäßschicht des Auges) des behandelten Auges.

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit**

- **Augenerkrankungen:** Riss in der farbigen Schicht der Netzhaut
- **Nebenwirkungen an der Infusionsstelle:** Wie auch bei anderen Injektionen hatten einige Patienten eine Bläschenbildung.
- **Allgemeine Erkrankungen:** Vasovagale Reaktionen (Benommenheit und Ohnmachtsanfall) und allergische Reaktionen, die vereinzelt einen schweren Verlauf nehmen können, wurden berichtet. Als allgemeine Symptome können Kopfschmerzen, Unwohlsein, Ohnmacht, Schwitzen, Schwindel, Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Atemnot, Hitzegefühl oder Änderungen des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz auftreten. Infusionsbedingte Reaktionen, vorwiegend Brustschmerz, der in andere Bereiche wie Becken, Schulter oder Brustkorb, ausstrahlen kann, jedoch nicht auf diese Bereiche begrenzt ist.
- Speziell bei Patienten mit einer Vorgeschichte in Bezug auf Herzerkrankungen wurden manchmal innerhalb von 48 Stunden nach Behandlung mit Visudyne **Herzinfakte** berichtet. Im Falle eines vermuteten Herzinfarktes suchen Sie sofort medizinische Hilfe.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Ihr Pflegepersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

**5. WIE IST VISUDYNE AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 4 Stunden bei einer Temperatur von 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Medikament sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Lagerungsbedingungen vor dem Gebrauch beim Anwender; normalerweise ist es bei Aufbewahrung unterhalb 25°C und vor Licht geschützt nicht länger als 4 Stunden haltbar.

**6. WEITERE INFORMATIONEN****Was Visudyne enthält**

- Der Wirkstoff ist: Verteporfin. Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Verteporfin. Nach Rekonstitution enthält 1 ml 2 mg Verteporfin. 7,5 ml der rekonstituierten Lösung enthalten 15 mg Verteporfin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Colfosceriltetradecanoat, (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Eigelb, Palmitoylascorbinsäure, Butylhydroxytoluol (E321) und Lactosemonohydrat.

**Wie Visudyne aussieht und Inhalt der Packung**

Visudyne wird als dunkelgrünes bis schwarzes Pulver in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas geliefert. Vor der Anwendung wird das Pulver in Wasser gelöst, so dass sich eine undurchsichtige dunkelgrüne Lösung bildet.

Visudyne ist in Packungen mit einer Durchstechflasche mit Pulver erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited  
 Wimplehurst Road  
 Horsham  
 West Sussex, RH12 5AB  
 Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

Novartis Pharma S.A.S.  
 26, rue de la Chapelle  
 F-68333 Huningue Cedex  
 Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
 Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma GmbH  
 Tél/Tel: +49 911 273 0

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
 Тел.: +359 2 489 98 28

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
 Tel.: +36 1 457 65 00

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
 Tel: +420 225 775 111

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
 Tel: +356 2298 3217

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
 Tlf: +45 39 16 84 00

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
 Tel: +31 26 37 82 111

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
 Tel: +49 911 273 0

**Norge**

Novartis Norge AS  
 Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
 Tel: +372 66 30 810

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
 Tel: +43 1 86 6570

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
 Τηλ: +30 210 281 17 12

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
 Tel.: +48 22 550 8888

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
 Tel: +34 93 306 42 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
 Tel: +351 21 000 8600

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
 Tél: +33 1 55 47 66 00

**România**

Novartis Pharma Services Inc.  
 Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)106133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Lösen Sie Visudyne in 7,0 ml Wasser für Injektionszwecke auf, um 7,5 ml einer 2 mg/ml konzentrierten Lösung zu erhalten. Das rekonstituierte Visudyne ist eine undurchsichtige dunkelgrüne Lösung. Es wird empfohlen, das rekonstituierte Visudyne vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung zu kontrollieren. Für eine Dosierung von 6 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (die für die Behandlung empfohlene Dosis) wird die erforderliche Menge Visudyne-Lösung mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung auf ein Endvolumen von 30 ml verdünnt. Natriumchloridlösung darf nicht verwendet werden. Die Benutzung eines Standard-Infusionsfilters mit hydrophilen Filtermembranen (z. B. Polyethersulfon) mit einer Porengröße, die nicht kleiner als 1,2 µm ist, wird empfohlen.

Lagerungsbedingungen wie in Abschnitt 5 in dieser Gebrauchsinformation beschrieben.

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

Falls Material versehentlich verschüttet wird, sollte es eingedämmt und mit einem feuchten Tuch aufgewischt werden. Kontakt mit den Augen und der Haut sollte vermieden werden. Die Benutzung von Gummihandschuhen und Augenschutz wird empfohlen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu entsorgen.