

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Photofrin 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Porfimer-Natrium

Photofrin 75 mg
1 Durchstechflasche enthält 75 mg Porfimer-Natrium.

Nach Rekonstitution beträgt die Endkonzentration der Porfimer-Natrium-Lösung 2,5 mg/ml (siehe Abschnitt 6.6).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Dunkelrotes bis rotbraunes lyophilisiertes Pulver (oder Pulverkuchen) zur Rekonstitution.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Photofrin ist angezeigt für die kurative Behandlung von histologisch gesicherten nicht-kleinzelligen endobronchialen Frühkarzinomen (Stadium Tis N0 M0 bzw. T1 N0 M0), welche nach Einschätzung des behandelnden Arztes einer kurativen chirurgischen Therapie oder Strahlentherapie nicht zugänglich sind.

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Photofrin ist für die Behandlung von Patienten mit nicht reserzierbarem perihilärem Cholangiokarzinom bestimmt und wird in Verbindung mit auswechselbaren Endoprothesen (Stents) verwendet, wenn keine systemische Chemotherapie möglich ist. Sie sollte nur von Medizinern durchgeführt werden, die in der Anwendung von PHOTOFRIN® zur PDT und in endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) geschult sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Photofrin ist ein zweistufiger Prozess, welcher sowohl die Anwendung des Arzneimittels als auch die von Laserlicht erfordert. Die erste Stufe der PDT ist die langsame intravenöse Injektion von Photofrin in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht. Die zweite Stufe der Therapie ist die Bestrahlung mit Laserlicht 40–50 Stunden nach der Photofrin-Injektion. Die Patienten können eine zweite Laserbestrahlung 96–120 Stunden nach der Verabreichung von Photofrin erhalten. Somit besteht ein PDT-Behandlungszyklus aus einer Injektion und 1–2 Lichtanwendungen. Das Arzneimittel darf nur bei sofortiger Verfügbarkeit von erfahrenem Personal und Ausrüstung für die Beurteilung und Therapie von Anaphylaxien verwendet werden.

Photofrin-Verabreichung:

Photofrin muss entsprechend Abschnitt 6.6 rekonstituiert werden. Es sollte eine ausreichende Zahl Photofrin-Fläschchen rekonstituiert werden, um dem Patienten entsprechend der folgenden Berechnung eine Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht verabreichen zu können.

$$\begin{aligned} \text{Photofrin (ml)} &= \frac{\text{Gewicht d. Patienten (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} \\ &= 0,8 \text{ (ml/kg)} \times \text{Gewicht d. Patienten (kg)} \end{aligned}$$

In den meisten Fällen werden zwei Durchstechflaschen Photofrin 75 mg für einen Patienten (Körpergewicht bis zu 75 kg) ausreichen

Photofrin sollte als einmalige langsame intravenöse Injektion über 3–5 Minuten verabreicht werden.

Wie bei allen intravenösen Injektionen sollte darauf geachtet werden, dass es an der Injektionsstelle nicht zur Extravasation kommt. Nach einer Extravasation muss der betroffene Bereich mindestens 90 Tage oder länger vor Licht geschützt werden. Bisher ist keine Substanz bekannt, deren Injektion an der Extravasationsstelle von Nutzen wäre.

Photoaktivierung von Photofrin:

Die gleichmäßige Einwirkung der gesamten Lichtdosis auf die Tumormasse ist wesentlich für die Aktivierung von Porfimer-Natrium. Photofrin wird von Licht im Spektralbereich 630 nm aktiviert.

Die Laserlichtbehandlung ist zwei Tage (40–50 Stunden) nach der Photofrin-Injektion einzuleiten.

Der Patient erhält entweder eine Allgemeinnarkose oder eine Lokalanästhesie. Die Möglichkeit zur supportiven Sauerstofftherapie muss für den Bedarfsfall gewährleistet sein.

Zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Endobronchialkarzinoms:

In Abhängigkeit von der Tumorgöße ist eine entsprechend lange zylinderförmige Diffusor Spitze zu verwenden. Die Faseroptik wird durch das Bronchoskop eingeführt und der Tumor sequenziell bestrahlt, sodass jeder Abschnitt eine Lichtenergie von 200 Joule je cm Tumurlänge erhält.

Die therapeutisch erforderliche Lichtenergie von 200 Joule je cm Tumurlänge wird erreicht, indem eine Leistung von 400 mW je cm Diffusorspitzenlänge über einen Zeitraum von 8 Minuten und 20 Sekunden aufrechterhalten wird.

Zur Behandlung des nicht reserzierbaren Perihilären Cholangiokarzinoms:

Vor der ersten Behandlung mit PHOTOFRIN-PDT muss die Diagnose eines nicht reserzierbaren perihilären Cholangiokarzinoms bestätigt und das Ausmaß der Längs- und Querausbreitung des Tumors ermittelt werden, was im Rahmen der Planung der photodynamischen Therapie mit PHOTOFRIN und anschließender Stentlegung geschehen kann.

Zur Aufrechterhaltung einer optimalen biliären Dekompression muss nach Abschluss

jeder PDT-Behandlung ein neuer Satz auswechselbarer Stents eingesetzt werden.

Die Photoaktivierung wird durch die verabreichte Gesamtdosis gesteuert. Das Ziel ist die Exposition und Behandlung aller betroffenen Strikturen. Die abgegebene Lichtdosis wird auf 180 J/cm² des Behandlungsareals festgelegt. Ein Überschneiden der Behandlungsbereiche kann durch Wahl der richtigen Länge des flexiblen Faseroptiksystems vermieden werden.

Empfohlene Faseroptiken:

Die gleichmäßige und durchdringende Laserlichteinwirkung auf die Tumormasse ist wesentlich für die Aktivierung von Porfimer-Natrium. Die verwendeten Faseroptiksysteme müssen eine adäquate Lichtverteilung gewährleisten.

Die ordnungsgemäße Funktion der Lasersysteme muss vor jeder Anwendung des Systems am Patienten geprüft werden. Laser- und Faseroptiksysteme müssen kompatibel sein, um die Betriebssicherheit zu sicherzustellen.

Weitere Informationen finden Sie in den Gebrauchsanleitungen der Faseroptiken.

Debridement und wiederholte Behandlung:

Zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Endobronchialkarzinoms:

Patienten mit endobronchialen Läsionen können frühestens 30 Tage nach dem ersten Behandlungszyklus einer zweiten Behandlung mit Photofrin-PDT unterzogen werden. Es können bis zu drei PDT-Zyklen (jeweils mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen zwischen zwei Injektionen) durchgeführt werden.

Falls nicht früher erforderlich, ist das bronchoskopische Debridement sämtlicher nekrotischer und koagulierter Gewebeanteile zwei Tage nach der Laserlichtbehandlung durchzuführen.

Patienten, bei denen nach dem Debridement noch Tumorreste sichtbar sind, können einer erneuten Laserlichtbehandlung mit der gleichen Lichtdosis wie bei der Erstbehandlung unterzogen werden. Für eine solche Nachbehandlung ist keine weitere Photofrin-Injektion erforderlich. Die zweite Laserlichtbehandlung kann bereits 96 Stunden nach der ersten Photofrin-Injektion erfolgen, sie muss spätestens 120 Stunden nach der ersten Photofrin-Injektion abgeschlossen sein.

Zur Behandlung des nicht reserzierbaren perihilären Cholangiokarzinoms:

Die erste Lichtanwendung muss 40 bis 50 Stunden nach der Injektion von Photofrin erfolgen. Lässt sich die PDT anfangs nicht an allen Seiten des Tumors anwenden, kann die Lichtanwendung 96 bis 120 Stunden nach der Photofrin-Injektion an den unbehandelten Segmenten wiederholt werden.

Bei der Behandlung des Cholangiokarzinoms ist es wichtig, dass die biliären Stents unmittelbar nach der PDT-Behandlung in jedes behandelte Segment eingebracht werden, um die biliäre Dekompression aufrechtzuerhalten.

Alle Patienten sollten eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe erhalten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht nachgewiesen. Bis weitere Erfahrungen vorliegen, sind Kinder und Jugendliche von der Photofrin-PDT auszunehmen.

Anwendung bei älteren Patienten
Ungefähr 70 % der Patienten, die in klinischen Studien mit einer PDT unter Anwendung von Porfimer-Natrium behandelt wurden, waren über 60 Jahre alt. Im Vergleich zu jüngeren Personen gab es bei diesen Patienten keine offensichtlichen Unterschiede bezüglich Wirksamkeit oder Sicherheit. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Störungen der Nierenfunktion

Der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Ausscheidung (vgl. auch 5.2 Pharmakokinetik, Exkretion) von Photofrin wurde nicht untersucht.

Störungen der Leberfunktion

Der Einfluss einer gestörten Leberfunktion auf die Verstoffwechselung von Photofrin wurde nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

Die photodynamische Therapie mit Photofrin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Porphyrie oder bekannter Überempfindlichkeit gegen Porphyrine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder des Behälters,
- einer Leukopenie $< 2000/\text{mm}^3$, einer Thrombozytopenie $< 100000/\text{mm}^3$ oder einer Prothrombinzeit, die das 1,5-fache des oberen Normwertes überschreitet,
- tracheo-ösophagealen oder broncho-ösophagealen Fisteln,
- Verdacht auf Erosionen an großen Blutgefäßen, da die Gefahr von lebensbedrohlichen Massenblutungen besteht,
- stark eingeschränkter Leber- und oder Nierenfunktion,
- einem Karnofsky-Index von $< 70\%$, unmittelbar vorausgegangener externer oder endoluminaler Strahlentherapie,
- früherer Karzinombehandlung mit photodynamischer Therapie,
- vorhergehender Chemotherapie,

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die PDT mit Porfimer-Natrium für die Behandlung von Frühstadien des endobronchialen nicht-kleinzelligen Karzinoms und des nicht reserzierbaren perihilären Cholangiokarzinoms darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die in der endoskopischen Anwendung der PDT mit Porfimer Natrium geschult sind, und nur in Einrichtungen, die ausreichend für die Durchführung des Verfahrens ausgerüstet sind.

Alle Patienten, die Photofrin erhalten, werden lichtempfindlich sein und müssen für mindestens 90 Tage nach der Behandlung einige Vorsichtsmaßnahmen einhalten, um zu vermeiden, dass die Haut und die Augen direktem Sonnenlicht oder starker Innenbe-

leuchtung (von Untersuchungslampen, einschließlich Zahnarztlampen, Operationslampen, nicht abgeschirmten Glühlampen in direkter Nähe, Neonlampen, usw.) ausgesetzt werden, da einige Patienten bis zu 90 Tagen oder länger lichtempfindlich bleiben können.

Während dieser Zeit sollten die Patienten bei Aufenthalt im Freien Schutzkleidung und dunkle Sonnenbrillen tragen. Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion müssen darüber aufgeklärt werden, dass die Zeitspanne, in der die oben beschriebenen vorbeugenden Maßnahmen erforderlich sind, länger als 90 Tage betragen kann. Die Photosensibilität beruht auf der restlichen Menge von photoaktiver Substanz, welche in allen Teilen der Haut vorhanden ist. Es ist jedoch vorteilhaft, wenn die Haut in dieser Zeit dem Umgebungslicht im Inneren von Räumen ausgesetzt wird, weil das verbleibende Arzneimittel durch lichtbedingtes „Ausbleichen“ allmählich und ohne Beschwerden inaktiviert wird. Daher sollten die Patienten sich während dieser Zeit nicht in einem abgedunkelten Raum aufhalten, sondern ihre Haut dem Raumlicht aussetzen. Das Ausmaß der Photosensibilität ist unterschiedlich für die verschiedenen Bereiche des Körpers und hängt davon ab, in welchem Maße diese vorher dem Licht ausgesetzt wurden.

Bevor eine Hautpartie direktem Sonnenlicht oder starker Innenbeleuchtung ausgesetzt wird, muss der Patient die Haut auf verbliebene Lichtempfindlichkeit testen. Dazu sollte eine kleine Hautpartie 10 Minuten lang dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Da das Gewebe um die Augen empfindlicher sein kann, sollte das Gesicht nicht zum Testen verwendet werden. Wenn innerhalb von 24 Std. keine Photosensibilitätsreaktion (Erythem, Ödem, Blasenbildung) auftritt, kann der Patient normale Außenaktivitäten allmählich wieder aufnehmen, wobei am Anfang weiterhin Vorsicht geboten ist und die Lichtexposition nur allmählich zunehmen sollte.

Wenn bei einem begrenzten Hauttest noch eine Photosensibilitätsreaktion auftritt, sollte der Patient weitere 2 Wochen lang die genannten Vorsichtsmaßnahmen einhalten, bevor er den Test wiederholt. Wenn Patienten in ein anderes geographisches Gebiet mit intensiverer Sonneneinstrahlung reisen, sollten sie zuvor das Ausmaß ihrer Photosensibilität neu testen. **Konventionelle Sonnenschutzmittel gegen UV (ultraviolette) Licht bieten keinen Schutz gegen Photosensibilitätsreaktionen, die durch Porfimer-Natrium verursacht werden, da die Photoaktivierung durch sichtbares Licht hervorgerufen wird.**

Kontakt mit warmer Luft, z. B. Trockenhaube oder Föhn, kann das in der Haut retinierte Porfimer-Natrium aktivieren und eine verstärkte Photosensibilitätsreaktion mit Erythem und Induration hervorrufen.

Augenempfindlichkeit

Patienten, die Porfimer-Natrium erhielten, berichteten über Augenbeschwerden, die sich üblicherweise als Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, hellen Lichtquellen bzw. Autoscheinwerfern äußerten. Bei Auf-

enthalten im Freien sollten die Patienten mindestens 90 Tage lang dunkle Sonnenbrillen mit einer durchschnittlichen Durchlässigkeit für weißes Licht von $< 4\%$ tragen. Den Patienten sollte geraten werden, ihren Augenarzt zu konsultieren, wenn sie nach Behandlung mit Porfimer-Natrium und PDT Veränderungen ihrer Sehfähigkeit bemerken.

Überempfindlichkeit

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden berichtet. Falls eine allergische Reaktion auftritt, müssen geeignete Maßnahmen (entsprechend den medizinischen Standards) eingeleitet werden und die PDT-Behandlung sollte nicht wiederholt werden. Das Arzneimittel darf nur bei sofortiger Verfügbarkeit von erfahrenerm Personal und Ausrüstung für die Beurteilung und Therapie von Anaphylaxien verwendet werden.

Nicht-kardiale thorakale Schmerzen

Nach der PDT von endobronchialen Tumoren können bei den Behandelten substernale, thorakale Schmerzen auftreten, die durch Entzündungsreaktionen im Behandlungsgebiet verursacht werden. Diese Schmerzen können ein Ausmaß annehmen, das eine kurzfristige Verordnung von Opiat-Analgetika rechtfertigt.

Anwendung vor oder nach Strahlentherapie

Wenn die PDT vor oder nach einer Strahlentherapie angewendet werden soll, muss ein ausreichender zeitlicher Abstand zwischen den beiden Therapien eingeplant werden, um sicherzustellen, dass die durch die erste Behandlung verursachte Entzündungsreaktion vor Beginn der zweiten Behandlung abgeklungen ist. Die durch die PDT verursachte Entzündungsreaktion hängt von der Tumorgroße ab und davon, in welchem Umfang das benachbarte normale Gewebe dem Licht ausgesetzt wird. Es wird empfohlen, nach einer PDT zwei bis vier Wochen zu warten, bevor eine Strahlentherapie begonnen wird. Gleichermaßen sollte, wenn die PDT nach einer Strahlentherapie verabreicht wird, zwischen den zwei Behandlungen ein Abstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden, um sicherzustellen, dass die durch die Strahlenbehandlung verursachte Entzündungsreaktion abklingen kann.

Dyspnoe

Patienten mit endobronchialen Läsionen müssen in der Zeitspanne zwischen der Laserlichttherapie und der obligaten Debridement-Bronchoskopie engmaschig auf Zeichen von Atemnot überwacht werden. Falls das normale Gewebe zu sehr dem Licht ausgesetzt wurde, kann sich eine Entzündung bzw. Mukositis entwickeln. Außerdem können nekrotische Gewebetrümmer die Atemwege verlegen. Wenn sich eine Atemnot entwickelt, sollte der Arzt darauf vorbereitet sein, sofort eine Bronchoskopie durchzuführen, um Sekrete und Gewebetrümmer zu entfernen und damit den freien Durchgang der Atemwege wieder herzustellen.

Bei Patienten mit aktuell vorliegenden oder anamnestisch bekannten Lungen- und Herzkrankheiten müssen mit besonderer Vor-

sicht behandelt werden. Diese Patienten können ein erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale Ereignisse wie Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Dyspnoe, Husten, Pleuraerguss, Pharyngitis, Atelektase und akuter Dehydratation besitzen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Thromboembolie

Es kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestehen, insbesondere bei längerer Immobilisation, nach größeren chirurgischen Eingriffen und bei Vorliegen weiterer Thromboembolierisiken.

Cholangitis

Eine erfolglose oder unvollständige Drainage kann bei Patienten mit nicht resezierbarem perihilärem Cholangiokarzinom Cholangitis hervorrufen. Die PDT mit PHOTOFRIN ist nicht als Ersatz für die medizinische Standardbehandlung bestimmt. Vielmehr verbinden eine PDT mit PHOTOFRIN und die anschließenden Stentlegungen das Ziel der Behandlung der Cholestase mit der Reduzierung des Tumorwachstums und der Krankheitsprogression. Bei einer vorzeitigen Okklusion oder Migration müssen die Stents ausgetauscht werden, um eine optimale Dekompression aufrechtzuerhalten. Alle Patienten sollten eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinische Daten über Arzneimittelinteraktionen unter Beteiligung von Photofrin liegen nicht vor. Es ist nicht auszuschließen, dass die gleichzeitige Anwendung von anderen photosensibilisierenden Wirkstoffen (z.B. Tetrazyklinen, Sulfonamiden, Phenothiazinen, blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffen, Thiaziddiuretika, Griseofulvin oder Fluorchinolonen) zu verstärkten Photosensibilitätsreaktionen führen kann.

Bei der PDT verursacht Photofrin direkt intrazelluläre Schäden durch die Auslösung von Radikalkettenreaktionen, die zur Schädigung intrazellulärer Membranen und Mitochondrien führen. Die Gewebeschädigung wird durch eine Ischämie aufgrund von Vasokonstriktion, Thrombozytenaktivierung/-aggregation und Gerinnungsvorgängen verstärkt. Daten aus tierexperimentellen Studien und Untersuchungen an Zellkulturen deuten darauf hin, dass zahlreiche Arzneimittel die Wirkung der PDT beeinflussen könnten. Beispiele dafür sind im Folgenden aufgeführt. Bisher liegen keine Daten am Menschen vor, durch die diese Befunde bestätigt oder widerlegt werden könnten.

Radikalfänger und Antioxidanzien, die reaktive Sauerstoffspezies quenchen (z.B. Dimethylsulfoxid, β -Carotin, Ethanol, Formiat oder Mannitol), könnten die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie herabsetzen.

Die präklinischen Daten zeigen darüber hinaus, dass die Wirkung von Porfimer-Natrium bei der PDT durch Gewebehämämie, Allopurinol, Calciumantagonisten und bestimmte Prostaglandin-synthesehemmer beeinflusst werden könnte. Arzneimittel, die die Blutgerinnung, Vasokonstriktion oder

Thrombozytenaggregation herabsetzen (z.B. Thromboxan-A₂-Inhibitoren), könnten die Wirksamkeit der PDT beeinträchtigen. Glucocorticoide, die vor oder während der PDT verabreicht werden, könnten die Wirksamkeit der Behandlung herabsetzen.

Steroide, die 24–48 Stunden nach der photodynamischen Therapie verabreicht wurden, förderten die antitumoröse Wirkung, während gleichzeitig verabreichte Steroide die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie herabsetzten. In *In-vitro*- und tierexperimentellen Studien wurde bei Kombination der photodynamischen Therapie mit antineoplastischen Substanzen (Doxorubicin, Mitomycin C, BCG bei Blasenkarzinomen, Mitomycin C in einer Kolonkarzinom-Zelllinie) sowie bei einer Kombination der photodynamischen Therapie mit photosensibilisierenden Substanzen (Mammatumor-Modell der Maus) eine Steigerung der (erwünschten sowie unerwünschten) Wirkungen beobachtet. Ebenso zeigte sich bei Kombination der photodynamischen Therapie mit verschiedenen photosensibilisierenden Substanzen mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften (einschließlich Tetraphenylporphyrinsulfonat) eine gesteigerte Tumoreradikation in einem Mammatumor-Modell der Maus.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien zur Verwendung von Photofrin bei Schwangeren vor. Photofrin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dass der erwartete Nutzen für die Mutter gegenüber dem Risiko für den Fötus überwiegt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens 90 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und vor der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Photofrin bei Menschen in die Muttermilch übertritt. Deshalb dürfen Frauen, die Photofrin erhalten, nicht stillen.

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

Photofrin hat keinen oder nur vernachlässigbar geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist jedoch erforderlich, wenn für die PDT-Behandlung eine Sedierung notwendig wird. Wenn die Patienten sediert wurden, dürfen sie nach der Lichtbehandlung kein Kraftfahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nach intravenöser Gabe von Photofrin kommt es zu einer Lichtüberempfindlichkeit der Haut. Photosensibilitätsreaktionen manifestierten sich üblicherweise in Form eines leichten bis mittelgradigen Erythems.

Es kam jedoch auch zu Schwellungen, Juckreiz, Brennen, Wärmegefühl und Bläschenbildung. In den Hautbereichen, in denen es zu Lichtempfindlichkeitsreaktionen gekommen war, wurden auch andere, weniger häufige Hauterscheinungen wie z.B. vermehrter Haarwuchs, Hautverfärbungen, Hautknötchen, vermehrte Fältchenbildung und verstärkte Rissigkeit der Haut beobachtet. Diese Erscheinungen können einer Pseudoporphyrie (vorübergehende arzneimittelinduzierte kutane Porphyrie) zugeschrieben werden.

Die meisten Photosensitivitätsreaktionen traten innerhalb von 90 Tagen nach Injektion von Porfimer-Natrium auf und hatten einen milden (68 %) bis moderaten (25 %) Verlauf. Fast alle Photosensitivitätsreaktionen wurden als im Zusammenhang mit der Therapie stehend angesehen. Fünfzehn (7 %) Patienten gaben schwere Reaktionen an. Die typischen Reaktionen wurden als Hautbeschwerden, Sonnenbrand oder Ausschlag beschrieben und betrafen meist Gesicht, Hände und Hals. Damit verbundene Symptome waren Schwellungen, Juckreiz, Erythem, Blasenbildung, Hautbrennen und Hitzegefühl.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen nach Organklassen und Häufigkeiten gegliedert angegeben. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 10\%$

Häufig: $\geq 5\% - < 10\%$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Viele der in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgelisteten Symptome können auch der zugrunde liegenden Erkrankung oder der Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie zugeschrieben werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Patienten mit oberflächlichen endobronchialen Karzinomen (siehe Tabelle 1 auf Seite 4)

In einer klinischen Studie mit 90 Patienten mit der Diagnose eines oberflächlichen endobronchialen Tumors wurden in 11 % der Fälle endobronchiale Strikturen (mit Notwendigkeit zur Stentimplantation in 3 %) berichtet.

Bei 49 % der Patienten mit oberflächlichen endobronchialen Tumoren traten unerwünschte Ereignisse auf, von denen zwei Drittel den Atemtrakt betrafen. Als häufigste Reaktion auf die Therapie kam es bei einem Fünftel der Patienten zu einer Entzündungsreaktion der Schleimhäute mit Ödem, Exudat und Obstruktion. Bei drei Patienten kam es zu lebensbedrohlicher Dyspnoe: einem von ihnen war die doppelte Lichtdosis verabreicht worden, einer war gleichzeitig in beiden Hauptbronchien behandelt worden und bei dem dritten war nach einer vorausgegangenen Pneumektomie der verbleibende Hauptatemweg behandelt worden. Aufgrund von endobronchialen Strikturen wurde bei 3 % der Patienten die Platzierung eines Stents erforder-

derlich. Bei einem der Patienten (1 %) mit oberflächlichen Tumoren kam es innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung zu einer tödlich verlaufenden Hämoptyse.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Patienten mit obstruktivem endobronchialen Karzinom (siehe Tabelle 2)

In der mit PDT – mit oder ohne vorausgegangene Radiotherapie – behandelten Gruppe wurde häufiger eine massive, tödlich verlaufende Hämoptyse beobachtet. Bei der Hälfte der Patienten mit einer letalen Hämoptyse trat das Ereignis allerdings mehr als 30 Tage nach der letzten Behandlung auf und wurde vom Prüfarzt als nicht mit der PDT in Zusammenhang stehend eingestuft. Eine massive, tödlich verlaufende Blutung kann durch das Fortschreiten der Erkrankung oder durch Auflösung eines in ein größeres Blutgefäß eingewachsenen Tumors (siehe Abschnitt 4.3 GEGENANZEIGEN) verursacht werden. Die als unerwünschte Ereignisse aufgeführten Symptome Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und vermehrte Schleimproduktion sind auch Symptome der Erkrankung selbst.

Schwere und sonstige relevante unerwünschte Ereignisse (bei weniger als 5 % der PDT-behandelten Patienten mit endobronchialen Karzinomen) umfassten: Lungenabszess, Pleuraerguss, Lungenembolie und pulmonale Thrombose.

Andere schwerwiegende oder beachtenswerte unerwünschte Ereignisse sind kardiovaskuläre Symptome wie Herzinsuffizienz, Angina pectoris und Arrhythmien, sowie okuläre Störungen wie Augenreizung und Augenödem. Der Zusammenhang mit der PDT-Therapie ist ungeklärt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Patienten mit nicht resezierbarem perihilärem Cholangiokarzinom (siehe Tabelle 3)

Die in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen wurden aus 17 prospektiven/retrospektiven, kontrollierten/nicht kontrollierten, nicht randomisierten publizierten Studien mit insgesamt 636 Patienten mit nicht resezierbarem perihilärem Cholangiokarzinom zusammengestellt. Bei insgesamt 465 (73 %) der 636 Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Davon waren 388 Patienten (88 %) in der mit Photofrin®-PDT behandelten Gruppe und 77 Patienten (40 %) in der Gruppe, bei denen Stents eingesetzt wurden.

Die von mit Photofrin®-PDT behandelten Patienten gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren überwiegend Lichtempfindlichkeitsreaktionen (16 %, einschließlich Phototoxizität, Hautausschlag und Hyperpigmentierung) sowie lokale Entzündungen, die durch Fieber, abdominelle/epigastrische Schmerzen nach den PDT-Verfahren und/oder erhöhte Leukozytenzahl und erhöhte Entzündungsparameter definiert werden (6 %).

Cholangitis ist das in den publizierten Studien am häufigsten gemeldete unerwünschte Ereignis. Und es ist in der Regel schwer zu unterscheiden, ob die Cholangitis auf die Tumorprogression des Gallen-

TABELLE 1. Nebenwirkungen bei Patienten mit oberflächlichen endobronchialen Karzinomen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
<i>Sehr häufig:</i> Stenosierendes Ödem der Bronchialschleimhaut, bronchiale Obstruktion, Exsudate
<i>Häufig:</i> Bronchiale Ulzerationen, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
<i>Sehr häufig:</i> Lichtempfindlichkeitsreaktionen

TABELLE 2. Nebenwirkungen bei Patienten mit obstruktivem endobronchialen Karzinom

Psychiatrische Erkrankungen
<i>Häufig:</i> Angstzustände, Schlaflosigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
<i>Sehr häufig:</i> Hämoptyse, Pneumonie, Bronchitis, Dyspnoe, Husten
<i>Häufig:</i> Ateminsuffizienz, Atemwegsobstruktion, anomales Sputum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
<i>Häufig:</i> Obstipation, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
<i>Sehr häufig:</i> Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
<i>Häufig:</i> Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
<i>Sehr häufig:</i> Pyrexie
<i>Häufig:</i> Thorakale Schmerzen, Schmerzen, periphere Ödeme

TABELLE 3. Gemeldete unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit perihilärem Cholangiokarzinom

Leber- und Gallenerkrankungen
<i>Sehr häufig:</i> Cholangitis
<i>Häufig:</i> Akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
<i>Sehr häufig:</i> Lichtempfindlichkeitsreaktion ^a
<i>Häufig:</i> Hyperpigmentierung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
<i>Häufig:</i> Lokale Entzündung ^b

^a Phototoxizität definiert als Hauterythem, Ödem, Blasenbildung.

^b Lokale Entzündung definiert als Fieber, abdominelle/epigastrische Schmerzen nach den PDT-Verfahren und/oder erhöhte Leukozytenzahl und Entzündungsparameter.

gangtumors, das endoskopische Verfahren oder die Anwesenheit einer Endoprothese zurückzuführen ist. Der kausale Zusammenhang ist schwierig zu beurteilen und wurde von den Autoren der Studien nicht gemeldet.

Schwerwiegende und andere auffällige unerwünschte Ereignisse, die bei weniger als 5 % der mit PDT behandelten Patienten mit Cholangiokarzinom beobachtet wurden, sind u. a.: biliäre Sepsis, Leberabszesse, erhöhte Enzymkonzentration, Cholezystitis, Hämobilie, Pankreatitis, Peritonitis/Appendizitis.

Nebenwirkungen die im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung berichtet wurden (siehe Tabelle 4 auf Seite 5)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung von Photofrin

Es liegt keine Information über Fälle einer Überdosierung von Porfimer-Natrium vor. Eine höhere als die empfohlene Arzneimitteldosis, nämlich zwei 2 mg/kg Dosen an zwei aufeinander folgenden Tagen (10 Patienten) und drei 2 mg/kg Dosen innerhalb von zwei Wochen (1 Patient) wurde in allen Fällen ohne sichtbare Nebenwirkungen toleriert. Die Wirkung einer Überdosierung auf die Dauer der Photosensibilität ist unbekannt. Nach Überdosierung von Porfimer-Natrium sollte die Laserbehandlung nicht

TABELLE 4. Im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung berichtete Nebenwirkungen

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	
Nicht bekannt:	Pneumonie
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
Nicht bekannt:	Anämie, Leukozytose
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
Nicht bekannt:	Hypersensitivität
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
Nicht bekannt:	Dehydrierung
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Nicht bekannt:	Schwindelgefühl, Hypästhesie
<u>Augenerkrankungen</u>	
Nicht bekannt:	Katarakt
<u>Herzerkrankungen</u>	
Nicht bekannt:	Vorhofflimmern
<u>Gefäßerkrankungen</u>	
Nicht bekannt:	Embolie, tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Phlebitis
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</u>	
Nicht bekannt:	Pleuraerguss, Schluckauf
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
Nicht bekannt:	Hämatemesis, Gastrointestinale Nekrose, Tracheoösophagealfistel, Ösophagusperforation, Ösophagusfistel, Ösophagusstenose, Ösophagusulkus, Ösophagitis, Erbrechen, Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit, Ösophagusschmerz
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	
Nicht bekannt:	generalisiertes Erythem, Urtikaria, Photodermatose, generalisierter Ausschlag, Hautbrennen, trockene Haut, Pigmentstörungen
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	
Nicht bekannt:	asthenische Zustände (Astenie, Ermüdung, und Unwohlsein), Pyrexie, periphere Ödeme, Schwellung, Thoraxschmerzen/-beschwerden, Ödem am Verabreichungsort, Schüttelfrost
<u>Untersuchungen</u>	
Nicht bekannt:	erhöhter Harnstoffspiegel im Blut, Abfall des Hämoglobins, verminderter Gesamteiweiß

vorgenommen werden. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient seine Augen und die Haut erforderlichenfalls bis zu 90 Tage vor direktem Sonnenlicht oder heller Innenbeleuchtung schützen. Die Patienten sollten nach dieser Zeit einen Test auf verbliebene Lichtempfindlichkeit durchführen (siehe Abschnitt 4.4). Photofrin ist nicht dialysierbar.

Überdosierung von Laserlicht nach Photofrin-Anwendung

Lichtdosen vom Zwei- bis Dreifachen der empfohlenen Dosis wurden an einige Patienten mit oberflächlichem Endobronchialtumor verabreicht. Ein Patient erlitt eine lebensbedrohliche Atemnot, die anderen hatten keine wesentlichen Komplikationen. Eine Verstärkung der Symptome und Schädigung des gesunden Gewebes können bei einer Überdosierung von Licht erwartet werden.

Im Rahmen einiger Studien mit Patienten mit Cholangiokarzinom wurden Lichtdosen von bis zu 262 J/cm² verabreicht, wobei jedoch keine Lichtüberdosierung festgestellt wurde (die empfohlene Dosis ist 180 J/cm²). Bei einer Lichtüberdosis können verstärkte lokale Symptome und Schädigung des gesunden Gewebes verursacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sensibilisatoren für die photodynamische Bestrahlung/Therapie, ATC-Code: L01XD01

Die zytotoxischen und antineoplastischen Wirkungen von Porfimer-Natrium sind licht- und sauerstoffabhängig. Die photodynamische Therapie (PDT) mit Porfimer-Natrium ist ein Prozess, der in zwei Stufen verläuft. Die erste Phase ist die intravenöse Injektion von Porfimer-Natrium. Die Bestrahlung mit Laserlicht mit einer Wellenlänge von 630 nm ist die zweite und abschließende Stufe der Therapie.

Die Selektivität für Tumorgewebe und dysplastisches Gewebe bei der Behandlung beruht vermutlich teilweise auf einer selektiven Retention von Porfimer-Natrium, hauptsächlich jedoch auf der gezielten Lichtapplikation. Die durch Porfimer-Natrium-PDT verursachten Zellschäden entstehen durch Reaktionsketten mit freien Radikalen. Die Bildung von Radikalen beginnt, wenn Porfimer-Natrium Licht absorbiert und in einen Zustand übergeht, in dem das Porphyrin angeregt ist. Durch Spin-Übertragung von Porfimer-Natrium auf molekularen Sauer-

stoff kann Singulett-Sauerstoff entstehen. In den darauf folgenden Radikalreaktionen werden Superoxid- und Hydroxyl-Radikale gebildet. Die tumorzerstörende Wirkung beruht daneben auch auf einer ischämischen Nekrotisierung als Folge einer vaskulären Okklusion, die zum Teil durch Freisetzung von Thromboxan A₂ vermittelt wird. Die Laser-Behandlung beruht dabei auf einem photochemischen und nicht auf einem thermischen Effekt. Die nekrotische Reaktion und entsprechende Entzündungsreaktion entwickeln sich über mehrere Tage.

Porfimer-Natrium wird aus vielen Geweben innerhalb von 40–72 Stunden ausgeschieden, verbleibt aber für längere Zeit in Tumorgewebe, Haut und Organen des retikuloendothelialen Systems (einschließlich Leber und Milz).

Behandlung von nicht resezierbaren perihilären Cholangiokarzinomen

In Deutschland wurde eine randomisierte kontrollierte Multicenter-Studie im gruppensequentiellen Design durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von PDT mit injizierbarem Photofrin und einer Implantation von zwei Stents gegenüber der alleinigen Implantation von zwei Stents bei Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen (Bismuth Typ III und IV) Cholangiokarzinom zu bewerten. Insgesamt wurden durch Screening 95 Patienten mit Verdacht auf nicht resezierbares Cholangiokarzinom für die Teilnahme an der Studie identifiziert; 25 Patienten wurden aufgrund von nicht eindeutigen histologischen Befunden (n = 13) bzw. von Hinweisen auf andere Lebertumoren (n = 12) von der Studie ausgeschlossen. Von den 70 Patienten, bei denen nicht resezierbares und durch Biopsie nachgewiesenes Cholangiokarzinom festgestellt wurde, verweigerten sieben eine Randomisierung und bei 24 wurde mindestens ein weiteres Ausschlusskriterium festgestellt. Diese Patienten hatten folgende Optionen: keine zusätzliche Behandlung, Strahlentherapie, Chemotherapie oder PDT. Alle 31 nicht randomisierten Patienten entschieden sich für eine Implantation von Stents mit anschließender PDT mit Photofrin. Sie stellten damit die „offene PDT-Gruppe“ der Studie dar. Die anderen 39 Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Photofrin-PDT und Stents (20 Patienten) oder nur Stents (19 Patienten).

Die randomisierten Patienten in der mit Photofrin-PDT und Stents behandelten Gruppe erhielten zwei Tage vor der Photoaktivierung bei einer Wellenlänge von 630 nm mit einer Lichtdosis von 180 J/cm² 2 mg/kg Photofrin. Zusätzliche PDT-Behandlungen wurden durchgeführt, falls es Anzeichen von Resttumoren im Gallengang gab. Alle Patienten wurden in Abständen von 14 Tagen, 3 Monaten und 6 Monaten nach der Behandlung evaluiert. Bei jeder Kontrolle wurden der Karnofsky-Index, QLQ-C30 und Leberfunktionstests bewertet. Die Stents wurden alle 3 Monate bzw. für jede Gruppe immer dann, wenn dies klinisch indiziert war, ausgetauscht. Tumorprogression wurde in beiden Gruppen nach 3 Monaten mit CT evaluiert. Primärer Endpunkt war die Überlebenszeit. Sekundäre Endpunkte waren Cholestase sowie Fragebögen zur Beurtei-

lung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30, Karnofsky-Index).

Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (55 bis 85 Jahre) in der mit Photofrin-PDT und Stents behandelten Gruppe und 68 Jahre (53 bis 80 Jahre) in der Gruppe, die nur Stents erhielt. Zu Beginn der Studie betrug der Karnofsky-Index jeweils 75 % (30–100) für die mit Photofrin-PDT und Stents behandelte Patientengruppe bzw. 62,5 % (50–100) für die Gruppe, die nur Stents erhielt. Die Patienten erhielten im Durchschnitt 2,4 PDT-Behandlungen (1 bis 5 Behandlungen) und durchschnittlich 5,3 Lichtanwendungen.

Überlebenszeit für beide Behandlungsgruppen in der Intent-to-Treat (ITT)-Patientenpopulation: Die mediane Überlebenszeit für Patienten in der mit Photofrin-PDT und Stents behandelten Gruppe war signifikant länger als die der Patientengruppe, die nur Stents erhalten hatte (493 Tage [95 % KI 276, 710 Tage] gegenüber 98 Tagen [95 % KI 87, 107 Tage], $p < 0,0001$). Das relative Risiko (Hazard) lag bei 0,21 (95 % KI, 0,12–0,35). Zwei Patienten aus der mit Photofrin-PDT und Stents behandelten Gruppe waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben. In beiden Gruppen waren die mittleren Serumbilirubinspiegel nach der Implantation der Stents unverändert, fielen jedoch nach PDT signifikant ab ($p < 0,01$). Der Karnofsky-Index verbesserte sich nach PDT (Median, 80 %; Mindestwert, 50 %; Höchstwert, 100 %; mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert, 3,00). In der Gruppe, die nur mit Stents implantiert wurde, gab es keine Änderung des Karnofsky-Indexes (Median, 60 %; Mindestwert, 10 %; Höchstwert, 100 %; mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert, –8,43). Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug 11,43 (95 % KI 2,92–19,95; $p < 0,01$). Nach PDT verbesserten sich sowohl die körperliche Funktionsfähigkeit ($p < 0,01$) als auch die Lebensqualität insgesamt ($p < 0,001$) im Vergleich zur Gruppe, in der den Patienten nur Stents eingesetzt wurden.

10 % der mit Photofrin-PDT und Stents behandelten Patienten meldeten leichte Lichtempfindlichkeit. In zwei Fällen kam es zu entzündlichen fibrotischen Stenosen. Cholangitis trat in 25 % der mit Photofrin-PDT und Stents behandelten Patienten und in 68 % der nur mit Stents behandelten Patienten auf. Acht Patienten in der nur mit Stents behandelten Gruppe erhielten aufgrund der Progression ihrer Erkrankung zusätzliche Therapien: Chemotherapie ($n = 4$); PDT ($n = 3$); und Immunotherapie ($n = 1$). In Übereinstimmung mit den Bestimmungen des Programms zur Planung und Bewertung von fortlaufenden Studien (Planning and Evaluation of Sequential Trials (PEST)) wurde diese Studie vorzeitig beendet. Eine weitere Randomisierung wurde als ethisch nicht vertretbar angesehen, da die Überlebenszeit von mit Photofrin-PDT und Stents behandelten Patienten 5 mal länger war als die von Patienten, denen nur Stents implantiert worden waren.

In der nicht randomisierten offenen PDT-Gruppe ($n = 31$) waren die Patienten aufgrund der bei 18 Patienten vorhandenen Komorbiditäten körperlich deutlich schwächer. Im Vergleich mit den randomisierten Patientengruppen war die mediane Überlebenszeit bei Patienten in der offenen PDT-Gruppe länger (426 Tage; 95 % KI, 310–507 Tage) als bei Patienten, denen nur Stents eingesetzt wurden ($p < 0,0001$) und vergleichbar mit der von Patienten, die mit Photofrin-PDT und Stents behandelt wurden ($p > 0,05$). Die mittleren Serumbilirubinspiegel (Mittelwert, 201 ± 30 mol/l vor Stent-Implantation) verbesserten sich nach Implantation der Stents nicht (185 ± 34 mol/l), senkten sich jedoch nach PDT im Vergleich zu den Ausgangswerten (53 ± 15 mol/l; $p < 0,001$). Der mediane Karnofsky-Index verbesserte sich im Anschluss an PDT (Median, 75 %; Mindestwert, 20 %; Höchstwert, 100 %; mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert, 13,9). Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei nur 6 Patienten (19 %) auf, die mit offener PDT behandelt wurden (Cholangitis, $n = 2$; Blutungen, $n = 1$; Lichtempfindlichkeit, $n = 3$). Mit Ausnahme eines Patienten, der eine mittelschwere Lichtempfindlichkeit entwickelte, waren diese Reaktionen bei allen anderen Patienten schwach. Alle diese Nebenwirkungen klangen vollständig ab. Bei einem Patienten mit einem vorbestehenden Aneurysma der rechten Leberarterie traten 3 Monate nach PDT Blutungen auf. Sechs Patienten (19 %) waren am Ende der Studie noch am Leben. Die Todesursachen der anderen Patienten in der offenen PDT-Gruppe waren: Sepsis aufgrund von Cholangitis ($n = 4$), Herzversagen ($n = 3$), Metastasen ($n = 16$), intraoperativer und postoperativer Todesfall nach Operation eines nicht malignen Knochenbruchs ($n = 1$), und perforiertes Magengeschwür ($n = 1$).

Es wurde eine Meta-Analyse der vorhandenen Literatur durchgeführt, um die Wirksamkeit von Gallenstents in Kombination mit PDT gegenüber Gallenstents allein bei der Behandlung des Cholangiokarzinoms zu vergleichen. Sechs Studien erfüllten die Analyse Kriterien und es wurden insgesamt 170 Patienten einbezogen. Diese Analyse ergab, dass eine palliative Behandlung des nicht rezidivierenden fortgeschrittenen Cholangiokarzinoms mit Photofrin®-PDT mit einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil (gewichtete mittlere Differenz 265 Tage; 95 % KI: 154–376; $p = 0,01$; I² = 65 %), einer verbesserten Gallendrainage (gewichtete mittlere Differenz von –2,92 mg/dl; 95 % KI: –7,54 bis 1,71; $p = 0,22$; I² = 94 %) und einer verbesserten Leistungsfähigkeit (gewichtete mittlere Differenz von 7,74; 95 % KI: 3,73–11,76; $p = 0,01$; I² = 14 %) einherging.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Verteilung und Plasmaspiegel

Auf Grund der Komplexität der Porfimer-Natrium-Mischung sind die Ergebnisse der pharmakokinetischen Studien auf der Grundlage der Messung der Gesamtporphyrine schwer zu interpretieren. Es wur-

den Plasmaproben von vier Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom auf ihren Gesamtporphyringehalt nach einer intravenösen Injektion von Porfimer-Natrium in einer Dosis von 2 mg/kg untersucht. Die Gesamtkonzentration an Hämatoporphyrin-Äquivalenten wurde 48 Stunden nach der Verabreichung der Dosis im Plasma gemessen. Die mittlere Plasmakonzentration betrug 30 Minuten nach der Gabe der Dosis $15,5 \mu\text{g/ml}$. Der Wert sank dann innerhalb von 48 Stunden auf einen Mittelwert von $4 \mu\text{g/ml}$ ab.

Bei einer weiteren Pharmakokinetik-Studie erhielten 12 Patienten mit endobronchialen Karzinomen 2 mg Porfimer-Natrium/kg intravenös. Plasmaproben wurden bis zu 56 Tagen (1344 Stunden) nach der Injektion entnommen und der Gesamtgehalt an Porphyrinmonomeren bestimmt. Die mittlere Spitzen-Plasmakonzentration (C_{max}) betrug unmittelbar nach der Injektion $79,6 \mu\text{g/ml}$ (CV 61 %, Wertebereich 39–222 $\mu\text{g/ml}$), die mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) 21,5 Tage (515 Stunden) (CV 26 %, Wertebereich 264–672 Tage). Porfimer-Natrium wird nur langsam aus dem Körper entfernt, die mittlere Gesamtkörper-Clearance beträgt $0,859 \text{ ml/h/kg}$ (CV 53 %).

Das pharmakokinetische Profil von Photofrin wurde auch bei 24 gesunden Probanden untersucht, die eine Einzeldosis von 2 mg/kg Photofrin intravenös erhielten. Blutproben für die Untersuchung der pharmakokinetischen Parameter wurden von 23 Probanden (11 Männer und 12 Frauen) gewonnen. Die Serum-Proben wurden bis 36 Tage nach der Photofrin-Injektion genommen.

Der Abfall der Serumkonzentration verlief biexponentiell, beginnend mit einer langsamen Verteilungsphase, der 24 h nach der Injektion die Eliminationsphase folgte. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 415 h, entsprechend 17 Tagen. C_{max} wurde mit $40 \mu\text{g/ml}$ und $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ mit $2400 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ bestimmt.

In *In-vitro*-Studien lag Porfimer-Natrium zu ca. 90 % an Serumproteinen gebunden vor. Im Konzentrationsbereich von 20–100 $\mu\text{g/ml}$ war die Proteinbindung unabhängig von der Konzentration.

Exkretion

Präklinische Studien lassen darauf schließen, dass die Ausscheidung der Bestandteile von Porfimer-Natrium hauptsächlich über die Faeces stattfindet.

Charakteristika in speziellen Populationen

Der Einfluss von Leber- oder Nierenfunktionsstörungen auf die Behandlung mit Photofrin wurde bisher nicht untersucht.

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter außer auf T_{max} , dessen Wert bei Frauen mit ungefähr 1,5 Stunden und bei Männern mit 0,17 Stunden bestimmt wurde. Am planmäßigen Zeitpunkt der Photoaktivierung 40–50 Stunden nach der Injektion unterschieden sich die pharmakokinetischen Profile von Photofrin bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern nicht.

Die Pharmakokinetik von Porfimer-Natrium wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Porfimer-Natrium war in Standard-Genotoxizitätstests in Abwesenheit von Licht nicht mutagen. Mit Lichtaktivierung war Porfimer-Natrium in einigen *In-vitro*-Tests mutagen.

Toxikologie-Studien bezüglich der Fortpflanzungsorgane waren nicht ausreichend, um die Unbedenklichkeit von Porfimer-Natrium während der Schwangerschaft zu unterstützen, da keine Lichtaktivierung verwendet wurde. Bei diesen Studien wurde Foetotoxizität, jedoch keine Teratogenizität in Ratten und Kaninchen nur bei intravenösen Dosen (größer als das Äquivalent von 4 mg/kg) und bei größerer (täglich) Häufigkeit als bei den klinischen Anwendungen gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zur pH-Einstellung können zugefügt werden:

Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 8 Jahre.

Nach Rekonstitution: sofort (innerhalb von 3 Stunden) verwenden.

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung nach Anbruch konnte für 24 Stunden bei 3 °C nachgewiesen werden. Vom mikrobiologischen Standpunkt sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten.

Die rekonstituierte Lösung muss vor Licht geschützt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C lagern.

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

Darf nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.

Für Informationen zu den Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Photofrin 75 mg
75 mg Pulver in einer Durchstechflasche (Glastyp I, 40 ml Fassungsvermögen) mit einem grauen Butylkautschuk-Stopfen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt einer Durchstechflasche Photofrin 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird mit 31,8 ml Glucose 5 % Injektionslösung rekonstituiert, was eine Endkonzentration von 2,5 mg/ml ergibt.

Keine anderen Verdünnungsmittel verwenden. Photofrin darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Lösung gemischt werden. Es müssen genügend Durchstechflaschen zubereitet werden, um den Patienten mit einer Dosis von 2 mg/kg zu versorgen.

Nach der Rekonstitution ist Photofrin eine dunkelrote bis rotbraune, opake Lösung.

Es dürfen nur Lösungen ohne Partikel und ohne sichtbare Zeichen von Zersetzung verwendet werden.

Photofrin ist nur zur einmaligen Verwendung gedacht und nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den regionalen Anforderungen zu beseitigen.

Verschüttetes Material und Entsorgung

Verschüttetes Photofrin kann mit einem feuchten Tuch aufgewischt werden. Aufgrund möglicher Photosensibilisierungsreaktionen nach Lichtexposition sollten Haut und Augenkontakte vermieden werden. Es wird empfohlen, Gummihandschuhe und Augenschutz zu tragen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Richtlinien zu entsorgen.

Unbeabsichtigte Exposition

Photofrin verfügt über keine direkt reizende Wirkung auf Haut oder Augen. Da es jedoch eine Lichtüberempfindlichkeit auslösen kann, kann Porfimer-Natrium bei Einstrahlung von hellem Licht eine Haut- und Augenreizung verursachen. Es ist daher wichtig, während der Vorbereitung und/oder Anwendung Haut- und Augenkontakte zu vermeiden. Wie bei einer therapeutischen Überdosis müssen auch Personen, die unbeabsichtigt eine Überdosis verabreicht bekommen, vor heller Lichteinstrahlung geschützt werden (siehe Abschnitt 4.9).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Synverdis GmbH
Im Neuenheimer Feld 519
69120 Heidelberg

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Photofrin 75 mg: 31011.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Juli 1997

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. Juni 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: Dezember 2015

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Die Arzneimittel dürfen nur in Kliniken bzw. Zentren angewendet werden, die über langjährige Erfahrungen mit endoskopischer Lasertherapie verfügen.

