

## 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.

### 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.

Photofrin (ml) =

$$\frac{\text{Gewicht d. Patienten (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$$

= 0,8 (ml/kg) × Gewicht d. Patienten (kg)

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.

In Abhängigkeit von der Tumorgroße ist eine entsprechend lange zylinderförmige Diffusorspitze 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.

#### 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 Laser-Systeme muss vor jeder Anwendung des Systems am Patienten geprüft werden. Laser- und Faseroptiksystem müssen kompatibel sein, um die Betriebssicherheit zu sicherzustellen.

Weitere Informationen finden Sie in den Gebrauchsanleitungen der Faseroptiken.

#### Debridement und wiederholte Behandlung:

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.

#### 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 auszuschließen.

#### 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 darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die in der endoskopischen Anwendung der PDT

**Photofrin 75 mg****Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung**

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 Innenbeleuchtung (von Untersuchungslampen, einschließlich Zahnarzlampen, 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 (ultraviolettes) 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 Aufenthalt 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 erfahrenem 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 substerinale, 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. Gleiches 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 abgeklungen 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 Vorsicht 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 Immobilität, nach größeren chirurgischen Eingriffen und bei Vorliegen weiterer Thromboembolierisiken.

**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,  $\beta$ -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 Gewebeschämie, Allopurinol, Calciumantagonisten und bestimmte Prostaglandinsynthesehemmer beeinflusst werden könnte. Arzneimittel, die die Blutgerinnung, Vasokonstriktion oder Thrombozytenaggregation herabsetzen (z. B. Thromboxan-A<sub>2</sub>-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 wur-

den, 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 (Mammatumormodell 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 Mammatumormodell 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. Photosensibilisierungsreaktionen 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 auf Seite 4 aufgelisteten Symptome können auch der zugrunde liegenden Erkrankung oder der Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie zugeschrieben werden.

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 erforderlich. 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

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

**TABELLE 1. Nebenwirkungen bei Patienten mit oberflächlichen endobronchialen Karzinomen**

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

**TABELLE 2. Nebenwirkungen bei Patienten mit obstruktivem endobronchialen Karzinom**

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

**Photofrin 75 mg**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

**TABELLE 3. Im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung berichtete Nebenwirkungen**

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

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 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.

**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 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.

**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 Sauerstoff 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 A<sub>2</sub> 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).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Allgemeine EigenschaftenVerteilung 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 wurden 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 µg/ml. Der Wert sank dann innerhalb von 48 Stunden auf einen Mittelwert von 4 µg/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 µg/ml (CV 61 %, Wertebereich 39–222 µg/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 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 µg/ml und  $AUC_{(inf)}$  mit 2400 µg · h/ml bestimmt.

In *In-vitro*-Studien lag Porfimer-Natrium zu ca. 90 % an Serumproteine gebunden vor. Im Konzentrationsbereich von 20–100 µg/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 Teratogenität in Ratten

und Kaninchen nur bei intravenösen Dosen (größer als das Äquivalent von 4 mg/kg) und bei größerer (täglicher) 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: 3 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.

#### 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

Pinnacle Biologics B.V.  
p/a Trust Company Amsterdam B.V.  
Crystal Tower 21<sup>st</sup> Floor  
Orlyplein 10  
1043 DP Amsterdam  
The NETHERLANDS

#### **Vertrieb:**

BIOPROJET PHARMA  
9 rue Rameau  
75002 Paris  
FRANCE

Tél : 33 1 47 03 66 34

## 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 letzten Verlängerung der Zulassung:  
8. Juni 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2012

## 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.