

Кратка характеристика на продукта
Photofrin® (porfimer sodium) Прах за инжекционен разтвор

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

Photofrin® 15

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Photofrin 15 съдържа 15 мг porfimer sodium.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

Фотодинамичната терапия (ФДТ) с Photofrin е показана за:

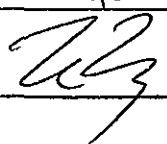
- палиативно лечение на обструктивен ендобронхиален недребноклетъчен белодробен карцином
- палиативно лечение на обструктивен езофагеален карцином

4.2 Дозировка и начин на приложение

Фотодинамичната терапия (ФДТ) с Photofrin е двуфазен процес, изискващ прилагане както на лекарството, така и на светлина. Съответните специалисти трябва да имат опит в използването на фотодинамична терапия. Първата фаза на ФДТ е интравенозното инжектиране на Photofrin в доза от 2 мг/кг. Втората фаза на терапията е облъчването с лазерна светлина 40-50 часа след инжектирането на Photofrin. Пациентите могат повторно да бъдат облъчени 96-120 часа след прилагането на лекарството. Затова един курс от ФДТ се състои от една инжекция плюс едно или две облъчвания. Могат да бъдат провеждани 2 или повече курса на лечение, като периодът между две инжекции е минимум 30 дни.

Прилагане на Photofrin

Photofrin трябва да бъде разтворен според указанията, дадени в **Инструкции при употреба**, глава 6.6, и приложен като самостоятелна бавна венозна инжекция в продължение на 3 до 5 минути в доза 2 мг/кг телесно тегло. Както при всички останали венозни инжекции, и в този случай е нужно мястото на инжектиране да се предпази от екстравазация. Ако се получи такава, мястото трябва да се пази от светлина в продължение на минимум 30 дни. Не е известно да има полза от инжектирането на друго вещество в екстравазираната област.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-7004/12.03.03	
ПР. № 3/4-03-2003	
СКОТ ЕБМ-В	



Фотоактивация на Photofrin

Photofrin се активира от светлина с дължина на вълната 630 nm. Приблизително 40-50 часа след прилагането на Photofrin, лазерната светлина трябва да се насочи към тумора посредством цилиндричен влакнесто-оптичен дифузор или микролещца, прекарана през оперативния канал на ендоскоп/бронхоскоп.

Светлинни дози: Фотоактивацията на Photofrin се контролира чрез тоталната светлинна енергия (светлинна доза), доставена до тумора и зависи от индикациите и средствата за доставяне на светлина, както следва:

- При ендобронхиални тумори – цилиндричният дифузор ще бъде подходящ за повечето от тях. Светлинната доза при ендобронхиални тумори е 200 жула/см² от туморната дължина. Аналогично микролещцата може да бъде подходяща за малки, плоски, периферни тумори. Светлинната доза в този случай е 100 жула/см².
- При езофагеални тумори – светлинната доза от 300 жула/см² от туморната дължина трябва да се приложи посредством цилиндричен дифузор.

Цилиндричен дифузор (ендобронхиални или езофагеални лезии): цилиндричният дифузор неизменно разпределя лазерната светлина звездообразно в цилиндричен модел върху цялата дължина на влакнесто-оптичния край. В сила е следното дозиметрично равенство:

$$\text{Светлинна доза (ж/см)} = \frac{\text{Тотална мощност от дифузора (ват)} \times \text{Време на третиране (сек)}}{\text{Дължина на дифузора (см)}}$$

Пример: Тоталната мощност на дифузора, измерена посредством подходящ интегриращ сферичен измервач, може да бъде нагласена на [400 мвата/см X дължина на дифузора в см], което ще доставя подходящата доза, използвайки времена на експозиция съответно 8 минути и 20 секунди (ендобронхиални тумори, 200ж/см) и 12 минути и трийсет секунди (езофагеални тумори, 300 ж/см).

Цилиндричните дифузори са с няколко дължини и дължината на края на дифузора трябва да бъде избрана така, че да съответства на дължината на тумора. Тумори, чиято дължина се различава от наличните дължини на края на дифузора, изискват многократна употреба на единичен дифузор или използване на два или повече дифузора с различни дължини. Дължината на дифузора трябва да бъде подбрана така, че да се избегне облъчването на немалигнени тъкани и за да се предотврати застъпване на вече лекувана малигнена тъкан. Дифузорите или комбинациите от дифузори трябва да бъдат подбрани с цел намаляване на времето за лечение.

Цилиндричните дифузори могат да се използват интерстициално или интралуминално. При неповърхностни ендобронхиални тумори, които са достатъчно меки за обработване, интерстициалният метод се предпочита пред интралуминалния, тъй като се постига по-голяма ефикасност при по-незначително облъчване на нормална бронхиална мукоза. Когато се използва интерстициалната техника, до 90% от дължината на дифузора трябва да се постави в туморната маса.

Микролещци (само при ендобронхиални лезии): Този вид нишкова оптика доставя разклоняващ се, директен сноп светлина, подобен на фенер. Той се използва за лечение



на малки лезии посредством поставяне края на микролещата по такъв начин, че лезията да бъде плътно осветена. Диаметърът на прожектора може да се увеличава или намалява, като краят на микролещата се отдалечава или приближава към лезията. В сила е следното дозиметрично равенство:

$$\text{Светлинна доза (ж/см)} = \frac{\text{Тотална мощност в края на нишката (ват)} \times \text{Време на третиране (сек)}}{\text{Площ на третиране (см}^2\text{)}}$$

Пример: Мощността в края на микролещата може да се нагласи на [200мвата/см² x туморната площ в см²]. Така ще бъде доставена доза от 100 ж/см² от тумора, за време от 8 минути.

Изчистване и повторно лечение

При пациенти с ендобронхиални тумори изчистването е задължително, за да бъдат отстранени останките от некротизиралите тумори и да се изчисти секрецията или мукозната запушалка, като по този начин се предотвратява евентуална диспнея, обструкция, ателектаза и инфекция. При пациенти с езофагеален рак изчистването е въпрос на избор, тъй като остатъците ще бъдат естествено отстранени посредством перисталтиката. Изчистването на остатъците трябва да бъде извършено 2 дни след светлинната терапия. Пациенти с остатъчни тумори могат отново да бъдат облъчени с лазер по време на изчистването в същата доза, както при първоначалното лечение. Второто облъчване трябва да се назначи от 96 до 120 часа след инжекцията с Photofrin.

Пациентите могат да получат втори курс на ФДТ най-рано 30 дни след първоначалната терапия; могат да се назначат до три курса ФДТ (като инжекциите са разделени от минимален период 30 дни). Преди всеки курс пациентите трябва да бъдат прегледани за наличието на трахео-езофагеална или бронхо-езофагеална фистула или за възможността туморът да еродиращ основен кръвоносен съд (вж. Противопоказания, 4.3).

Употреба при деца

Досега не е установено дали употребата при деца е безопасна и ефективна. Докато не бъдат представени по-нататъшни данни, Photofrin не трябва да бъде използван за лечение на деца.

Употреба при възрастни

Приблизително 70% от пациентите, лекувани посредством ФДТ с Photofrin по време на клиничните изпитвания, са били на възраст повече от 60 години. Не е имало видима разлика в ефективността или безопасността при тези пациенти в сравнение с по-младите. Не се изисква модификация на дозата в зависимост от възрастта.

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция

Досега не е наблюдавано влияние на нарушената чернодробна функция върху действието на Photofrin. При пациенти с нарушена бъбречна функция не се изискват специални предпазни мерки, тъй като екскрецията е главно чрез изпражненията.



4.3 Противопоказания

ФДТ с Photofrin е противопоказана при пациенти с порфирия или при такива със свръхчувствителност към порфирины.

ФДТ с Photofrin е противопоказана при пациенти с остра чернодробна недостатъчност.

ФДТ с Photofrin е противопоказана при пациенти с трахео-езофагеална или бронхо-езофагеална фистула.

ФДТ е противопоказана при пациенти с очаквана ерозия на главни кръвоносни съдове поради риска от сериозна, потенциално фатална хеморагия.

ФДТ не е удачна за спешно лечение на пациенти с остри респираторни заболявания, причинени от обструктивна ендобронхиална лезия, тъй като се изискват между 40 и 50 часа между инжекцията с Photofrin и облъчването с лазер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фотодинамичната терапия с Photofrin трябва да бъде прилагана само в специализирани клиники или центрове с опит в ендоскопските лазерни процедури.

Всички пациенти, приемащи Photofrin, са фоточувствителни и трябва да вземат специални предпазни мерки по отношение излагането на кожата и очите си на директна слънчева светлина или ярка изкуствена светлина (напр. зъболекарски лампи, лампи в операционна зала, голи крушки, разположени твърде близо) за период от поне 30 дни. Фоточувствителността се дължи на остатъчното лекарство във всички части на кожата. Излагането на умерена изкуствена светлина така или иначе е полезно, тъй като спомага за постепенната инактивация на остатъчното лекарство чрез фотоизбелваща реакция. Затова през този период пациентите не трябва да остават в затъмнена стая и трябва да се окуражават да излагат кожата си на умерена изкуствена светлина. Степента на фоточувствителност е различна за различните части на тялото и зависи от степента на предхождащо излагане на светлина. Преди излагането на някоя част от кожата на ярка изкуствена светлина, пациентът трябва да я тества за остатъчна фоточувствителност. Малък участък от кожата се излага на директна слънчева светлина за 10 минути. Ако не се появи реакция на фоточувствителност (еритем, едем, везикули) в рамките на 24 часа, пациентът може постепенно да предприема нормални излизания навън, отначало внимателно, а после с повече излагане на светлина. Ако по време на пробния период се появи реакция на фоточувствителност, пациентът трябва да продължи да спазва ограниченията за период от 2 седмици, предхождащ следваща проверка. Някои пациенти могат да останат фоточувствителни в продължение на 90 дни и повече. Тъканта около очите може да не се окаже чувствителна и затова не се препоръчва лицето да служи за проба. Ако пациентът пътува в различна географска област, характерна с по-голямо количество директна слънчева светлина, трябва да провери отново своето ниво на фоточувствителност. Конвенционните слънцепредпазни (UV) средства нямат ефект при реакции на фоточувствителност, тъй като в случая фотоактивацията причинява от видимата светлина.



В резултат на лечение с ФДТ пациентите могат да се оплакват от субстернална болка в гърдите поради възпалителния отговор в областта на лечението. Тази болка може да е достатъчно силна, за да се предпишат за кратко време опиоидни аналгетици.

Ако ФДТ се налага да бъде използвана преди или след радиотерапия, е нужно да се предвиди достатъчно време между двете терапии, така че да е сигурно, че възпалителната реакция, причинена от първото лечение, е утихнала преди започването на второто.

Тъй като Photofrin е биологичен продукт, възможността от реакция на свръхчувствителност, вкл. анафилаксия, не може да бъде изключена (вж. също глава 4.8). В случай на алергична реакция, лечението трябва да бъде преустановено веднага и да се вземат необходимите спешни мерки.

Рак на хранопровода

Ако езофагеалният тумор е започнал да еродира в трахеята или бронхиалното дърво, опасността от трахео-езофагеална или бронхо-езофагеална фистула в резултат на лечението е съществена и ФДТ не се препоръчва.

Пациенти с езофагеални варици трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Светлината не трябва да се насочва директно към варикалната област, тъй като съществува висок риск от кървене.

Белодробен рак

Ако ендобронхиалният тумор инвазира дълбоко в бронхиалната стена, съществува възможност за образуване на фистула при разлагането на тумора.

ФДТ трябва да се използва с повишено внимание при ендобронхиални тумори, локализирани на места, където възпаление, предизвикано от лечението, може да възпрепятства главния въздушен път, напр. дълги или периферни тумори на трахеята, тумори на главната хребетовидна структура, които включват периферно двата главни бронха, или периферни тумори на останалия главен бронх при пациенти с предшестваща пневмонектомия.

Пациенти с ендобронхиални лезии трябва да бъдат наблюдавани отблизо между лазерната терапия и задължителната изчистваща бронхоскопия за наличие на доказателство за респираторен дистрес (вж. глава 4.2). Излагането на нормални тъкани на прекомерна светлина може да доведе до възпаление и мукозит. Некротичните останки могат също да препречат главния въздушен път. Ако се появи респираторен дистрес, лекарят трябва да бъде подготвен да проведе незабавна бронхоскопия, за да премахне секретцията и останките от тумора от главния въздушен път.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани специални изследвания върху взаимодействията между Photofrin и други лекарства. Допуска се, че е възможно съвместната употреба с други фотосенсибилизиращи агенти (напр. тетрациклини, сулфонамиди, фенотиазини).



сулфонилурейни хипогликемични средства, тиазидни диуретици и гризеофулвин) да увеличава фоточувствителната реакция.

ФДТ с Photofrin причинява директно вътреклетъчно увреждане посредством инициране на радикалови верижни реакции, които разрушават междуклетъчните мембрани и митохондриите. Тъканното увреждане може да бъде резултат и от исхемия, вторично предизвикана от вазоконстрикция, активация на тромбоцитите, агрегация и кръвосъсирване. Изследвания при животни и в клетъчни култури показват, че много лекарства могат да повлияят ефектите на ФДТ, като възможните примери за това са описани по-долу. Не съществуват данни за човека, които да потвърждават или опровергават тези възможности.

Съединения, които потискат активния кислород или отстраняват радикалите, като диметилсулфоксид, β -каротен, етанол, формат и манитол би могло да се очаква да намалят активността на ФДТ. Предклиничните данни показват също, че тъканната исхемия, алопуринолът, средствата, блокиращи калциевите каналчета и някои инхибитори на синтеза на простагландините могат да попречат на ФДТ с Photofrin. Лекарства, инхибиращи кръвосъсирването, вазоконстрикцията или тромбоцитната агрегация, напр. инхибиторите на тромбоксан А2, могат да намалят активността на ФДТ. Глюкокортикоидни хормони, приемани преди или по време на ФДТ, могат да намалят ефективността на лечението.

4.6 Бременност и кърмене

Няма адекватни клинични данни за бременни жени, подлагани на ФДТ с порфимер натрий. Изследванията при животни не показват тератогенност, въпреки че са наблюдавани някои фетотоксични ефекти (вж. глава 5.3). Photofrin не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е безусловно наложително. Не е ясно дали порфимер натрий се екскретира в майчиното мляко. Жени, приемащи Photofrin, не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и управление на машини

Photofrin не причинява странични реакции, които биха попречили на способностите на пациента за шофиране или управление на машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Системно индуцираните нежелани лекарствени реакции при ФДТ с Photofrin са фоточувствителност и лека констипация. Всички пациенти, които приемат Photofrin, по условие са фоточувствителни и трябва да вземат предпазни мерки при излагането на слънчева и ярка изкуствена светлина (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, глава 4.4). Реакциите на фоточувствителност се изразяват главно в лек обрив по лицето и ръцете.

Токсичността, свързана с този тип терапия, се изразява в локални ефекти, наблюдавани в областта на излагането на светлина и в някои случаи, в съседните тъкани. Локалните странични реакции са характерна черта на възпалителния отговор, индуциран от фотодинамичния ефект.



Досега не са били докладвани случаи на анафилаксия, въпреки че понякога се наблюдават обриви.

Ендобронхиален рак

Нежеланите лекарствени реакции, докладвани при 5% от пациенти (n=99) с обструктивен ендобронхиален недребноклетъчен белодробен рак, най-често са били свързани с дихателната система; тяхната връзка с терапията е неизяснена: диспнея (32%), нефатален кръвохрак (10%), кашлица (17%), пневмония (13%), бронхит (11%), фатален масивен кръвохрак (10%), увеличено слюноотделяне (9%) и респираторна недостатъчност (7%). Други чести събития са реакции на фоточувствителност (20%), треска (15%), болка в гърдите (9%), безсъние (7%), гревъзбуденост (5%) и констипация (5%). Възпалителни реакции, манифестирани като треска, бронхит и болка в гърдите. Посочените като странични ефекти кашлица, диспнея, кръвохрак и увеличено слюноотделяне, са също симптоми на болестта. Фаталният масивен кръвохрак, със или без предшестваща радиотерапия, е бил наблюдаван често в групата на лекуваните посредством ФДТ. При половината от пациентите с фатален кръвохрак, събитието се е случило след повече от 30 дни след последната лечебна процедура, като наблюдаващият е преценил, че то не е свързано с ФДТ. Фаталният масивен кръвохрак може да се дължи на прогресия на болестта или на разнасяне на тумора, еродиращ в главен кръвоносен съд (вж. Противопоказания, глава 4.3).

Сериозни и други видими нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при по-малко от 5% от пациенти с ендобронхиален рак, третирани посредством ФДТ, са включвали плеврална ефузия, пулмонарна тромбоза, пулмонарен емболизъм и белодробен абсцес. Тяхната връзка с терапията не е била доказана.

Езофагеален рак

Следните нежелани ефекти са наблюдавани в поне 5% от пациентите (n=127) с частично или напълно обструктивен езофагеален рак; връзката на много от тези ефекти с ФДТ е несигурна.

Гастроинтестинални: констипация (23%), гадене (21%), абдоминална болка (18%), повръщане (16%), дисфагия (9%), хематемеза (9%), диария (7%), езофагеален едем (6%), езофагеална стриктура (6%), езофагеално туморно кървене (6%), диспепсия (6%).

Респираторни: плеврална ефузия (28%), пневмония (17%), диспнея (17%), респираторна недостатъчност (11%), фарингит (10%), трахео-езофагеална фистула (9%).

Кардиоваскуларни: предсърдно трептене (8%), тахикардия (6%), сърдечна недостатъчност (6%).

Други: треска (32%), анемия (25%), гръдна болка (23%), фоточувствителна реакция (19%), безсъние (14%), уринарна инфекция (8%), монилиаза (8%), болка в гърба (8%), дехидратация (6%), общ оток (6%), периферен оток (6%), хипотензия (6%), анемия (6%), анорексия (6%), понижаване на телното (6%), объркване (6%), астенция (5%), гревъзбуденост (6%), констипация (6%), диспепсия (6%), гадене (6%), повръщане (6%), езофагеален едем (6%), езофагеална стриктура (6%), езофагеално кървене (6%), диспнея (6%), кашлица (6%), пневмония (6%), бронхит (6%), фатален масивен кръвохрак (6%), увеличено слюноотделяне (6%), респираторна недостатъчност (6%), фоточувствителност (6%), треска (6%), болка в гърдите (6%), безсъние (6%), гревъзбуденост (6%), констипация (6%), диспепсия (6%), анорексия (6%), понижаване на телното (6%), объркване (6%), астенция (5%), гревъзбуденост (6%), констипация (6%), диспепсия (6%), анорексия (6%), понижаване на телното (6%), объркване (6%), астенция (5%).

Тези ефекти са проявени главно в малка или умерена степен и са лесно преодолими. Анемията не се дължи на миелосупресия, а на туморно кървене и е често срещана при



пациенти с огромни тумори и с тумори в долната трета на хранопровода. Туморното кървене може да бъде екзацерирано от по-енергично изчистване на туморната маса. Изчистването не е задължително при пациентите с езофагеален рак (вж. **Дозировка и начин на приложение**, глава 4.2). Синдромът на дихателната недостатъчност е проследен при един пациент, който е получил едем на горните дихателни пътища (1%), и при друг, който е преживял бронхоспазъм по време на изчистването на туморната маса (1%); останалите нежелани реакции не се свързват с ФДТ. Треската и плевралната ефузия, както и болката, езофагеалният оток и предсърдното трептене се смятат за проява на локални/регионални възпалителни реакции. Езофагеалният оток се получава по-често, когато туморът е разположен в горната част на хранопровода; предсърдното трептене се развива най-често, когато туморът е в средната част на хранопровода.

Реакции на фоточувствителност се получават при приблизително 20% от пациентите, лекувани с Photofrin по време на клиничните изпитвания. Типични такива реакции са главно лек или умерен еритем, а също така и подуване, сърбеж, парене, чувство за топлина и мехури.

В отделни опити с 24 здрави пациента, у всички пациенти се наблюдават реакции на фоточувствителност. Други по-малко срещани кожни прояви са увеличен растеж на косата, кожна депигментация, кожни възелчета, увеличаване на бръчките и кожната чупливост. Тези прояви могат да бъдат отнесени към състоянието на псевдопорфирия (временно индуцирана кожна порфирия).

Сериозни и други важни странични ефекти, наблюдавани при по-малко от 5% от пациентите, са изброени по-долу. Тяхната връзка с терапията не е доказана. В гастроинтестиналния тракт се наблюдават езофагит, езофагеална перфорация, стомашна язва, илеус, иктер и перитонит. Кардиоваскуларните промени включват ангина пекторис, брадикардия, инфаркт на миокарда, синдром на болния възел, суправентрикуларна тахикардия. Респираторните промени са бронхит, атипична пневмония, белодробен оток, дихателна недостатъчност и свиркащо дишане. Наблюдавани са зрително-свързани странични прояви на абнормално виждане, двойно виждане, очна болка и фотофобия.

4.9 Предозиране

4.9.1 Предозиране на Photofrin

Няма информация по отношение случаи на предозиране с Photofrin. Две дози от 2 мг/кг, дадени през два дни (10 пациента) и три дози от 2 мг/кг, дадени в рамките на 2 седмици (1 пациент), са били понесени без забележими странични реакции. Ефектите на предозирането върху продължителността на фоточувствителността са неясни. Лазерното лечение не бива да се извършва, ако е предписана по-голяма доза Photofrin от стандартната. В случай на предозиране пациентите трябва да пазят очите и кожата си от директна слънчева или ярка изкуствена светлина в продължение на 30 дни. По това време пациентите трябва също така да си направят тест за остатъчна фоточувствителност (вж. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**, глава 4.4). Photofrin не подлежи на диализа.

4.9.2 Предозиране на лазерна светлина



Светлинни дози, два или три пъти превишаващи препоръчителната, са били прилагани на няколко пациенти с повърхностни ендобронхиални тумори. При един от тях е била наблюдавана животозастрашаваща диспнея, при останалите не е имало видими усложнения. При предозирането на светлина биха могли да се очакват увреждания на нормалните тъкани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Цитотоксичното и антитуморно действие на Photofrin (АТС код L01X X15) са зависими от светлината и кислорода. Фотодинамичната терапия (ФДТ) с Photofrin е двуетапен процес. Първият етап е интравенозното инжектиране на Photofrin. Клирънсът от повечето тъкани става след 40-72 часа, но туморите, кожата, както и органите от ретикулоендотелната система (включително черен дроб и далак) задържат Photofrin за по-дълъг период от време. Облъчването с лазерна светлина с дължина на вълната 630 нм представлява вторият етап на терапията. Туморната селективност при лечението може да се прояви отчасти поради селективна ретенция на Photofrin, но главно посредством селективното поемане на светлина. Клетъчните увреждания, причинени от ФДТ с Photofrin са следствие на реакции предизвикани от свободни радикали. Иницирането на реакциите може да се появи, след като Photofrin абсорбира светлина, за да формира порфириново възбудено състояние. Електронният трансфер от Photofrin към молекулярния кислород тогава може да генерира отделянето на кислороден атом. Последващите свободни радикалови реакции могат да формират супероксидни и хидроксилни радикали. Туморната смърт настъпва и поради исхемична некроза вследствие на васкуларна оклузия, която отчасти е медирана от отделянето на тромбоксан А2. Лазерното лечение предизвиква фотохимичен, а не термичен ефект. Некротичната реакция и свързания с нея възпалителен отговор са в рамките на няколко дни.

5.2 Фармакокинетични свойства

5.2.1 Основни характеристики

Проведено е фармакокинетично изследване при 12 пациенти с ендобронхиален рак, на които са инжектирани по 2 мг/кг Photofrin интравенозно. Плазмени проби са получени 56 дни (1344 часа) след инжектирането и са определени тоталните порфиринови единици. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) непосредствено след инжектирането е била 79.6 мкг/мл (С.V. 61%, област 39-222); средното време на полуразпад $T_{1/2}$ е било 515 часа, т.е. 21.5 дни (С.V. 26%, област 264-672). По този начин порфимер натрий е отделен бавно от тялото, със средна стойност на CL_T от 0.859 мл/час/кг (С.V. 53%).

Фармакокинетиката на Photofrin е изучавана още при 24 здрави пациента, които са получили единична доза от 2 мг/кг, приложена интравенозно. Взети са кръвни проби и са калкулирани фармакокинетичните параметри за 23 пациенти (11 мъже и 12 жени). Серумни проби са събрани 36 дни след инжектирането. Серумният разпад е бил биекспоненциален, с кратка разпределителна фаза и много дълга фаза на елиминиране, която е започнала приблизително 24 часа след инжектирането. Елиминационният полу живот е бил 415 часа (17 дни). C_{max} е била определена на 40 мкг/мл, а $AUC_{0-\infty}$ е била 2400 мкг/час/мл. Полът не е имал ефект върху фармакокинетичните параметри освен t_{max} .



което е било приблизително 1.5 часа при жените и 0.17 часа при мъжете. По време на фотоактивацията, 40-50 часа след инжектирането, фармакокинетичните профили на Photofrin при мъжете и жените са били много подобни.

In vitro свързването на Photofrin с човешките серумни протеини е около 90% и е независимо от концентрацията в диапазона 20 и 100 мкг/мл. Предклиничните изследвания показват, че екскрецията на компонентите на Photofrin става главно чрез фекалиите.

5.2.2 Характеристики при пациентите

При пациенти с бъбречна недостатъчност не са необходими специални предпазни мерки, тъй като екскрецията става главно чрез фекалиите.

Влиянието на чернодробната недостатъчност върху поведението на Photofrin не е оценявано.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Photofrin не е показал мутагенни свойства по време на стандартни тестове за генотоксичност в отсъствие на светлина. След светлинната активация Photofrin е проявил мутагенен потенциал при някои тестове *in vitro*. Фетотоксичност, но не и тератогенност, е била наблюдавана при плъхове и зайци само при повишени интравенозни дози (по-високи от 4 мг/кг) и при по-висока дозовата честота (дневно) сравнена с клиничния дозов режим.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Солна киселина и/или натриев хидроксид могат да бъдат добавени по време на производството с цел регулиране на рН. Продуктът не съдържа други ексципиенти или консерванти.

6.2 Несъвместимости

Разтворете Photofrin с 5% глюкоза за интравенозно приложение, както е описано в Инструкции при употреба, глава 6.6. Не използвайте други разтворители. Не смесвайте Photofrin с други лекарства в същия разтвор.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Флаконът да се съхранява във външната опаковка. След разтваряне да се използва веднага (в рамките на 3 часа). Да се пази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Флакони: Кремък, стъкло тип I, вместимост 7 мл.

Запушалка: Сива, бутилова капачка.

Съдържание на флакона: Тъмно-червен до червено-кафяв лиофилизиран прах, предназначен за разтваряне.

Големина на опаковката: 1 флакон.

6.6 Инструкции при употреба

Photofrin 15 трябва да бъде разтворен с 6.6 мл 5% глюкозен инфузионен разтвор за интравенозно приложение, при което концентрацията става 2.5 мг/мл. Не трябва да се използват други разтворители. Photofrin не трябва да се смесва с други лекарства в един и същ разтвор. Необходимо е да се разтвори съдържанието на достатъчно количество флакони, за да може пациентът да бъде третиран с доза 2 мг/кг, като се използва калкулацията по-долу. За повечето пациенти (с тегло до 75 кг) два флакона Photofrin 75 (рег. номер PL 17927/0002) ще бъдат достатъчни. Всеки флакон Photofrin 15 третира допълнителни 7.5 кг телесно тегло.

$$\text{Photofrin (мл)} = \frac{\text{Тегло на пациента (кг)} \times 2 \text{ мг/кг}}{2.5 \text{ мг/мл}} = 0.8 \times \text{Тегло на пациента}$$

7. Притежател на разрешението за употреба

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72,
6131JJ Sittard
The Netherlands

8. Регистрационен номер

9. Дата на първото/подновеното разрешение за употреба

10. Дата на (частично) ревизиране на текста

21 юни 2001г.

