Foscan 4 mg/ml-Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält 4 mg Temoporfin.

Sonstige Bestandteile:

Jeder ml enthält 376 mg Ethanol und 560 mg Propylenglycol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.

Dunkelviolette Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Foscan wird angewendet in der palliativen Behandlung von Patienten mit vorangeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich nach Versagen vorangegangener Therapien und bei ihrer Nichteignung für Strahlentherapie, operative Entfernung oder systemische Chemotherapie.

4.2 Dosierung Art und Dauer der Anwendung

Die photodynamische Behandlung mit Foscan darf nur in onkologischen Spezialeinrichtungen durchgeführt werden, in denen die Behandlung von Patienten durch ein multidisziplinäres Team beurteilt wird und unter der Aufsicht von Medizinern erfolgt, die in der photodynamischen Therapie erfahren sind.

Dosierung

Die Dosis beträgt 0,15 mg/kg Körpergewicht.

Kinder und Jugendliche

Für Foscan gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen.

Art der Anwendung

Foscan wird über eine intravenöse Verweilkanüle in eine große Vene einer proximalen Extremität, vorzugsweise in der Ellenbogengrube, als langsame intravenöse Einzelinjektion über einen Zeitraum von nicht weniger als 6 Minuten verabreicht. Die Durchgängigkeit der Verweilkanüle ist vor Injektionsbeginn zu prüfen und es müssen alle erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen gegen eine Extravasation ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination der bernsteinfarbenen Glasampulle mit der dunkelvioletten Färbung der Lösung macht es unmöglich, eine Sichtprüfung auf Ausfällungen durchzuführen. Folglich muss als Vorsichtsmaßnahme der in der Packung mitgelieferte Filter verwendet werden. Foscan darf nicht verdünnt oder mit Natriumchlorid oder einer sonstigen wässerigen Lösung gespült werden.

Die notwendige Foscandosis wird als langsame intravenöse Einzelinjektion über einen Zeitraum von nicht weniger als 6 Minuten verabreicht. 96 Stunden nach Foscan-Injektion wird das Tumorgebiet durch einen zugelassenen Laser mit 652 nm Wellenlänge belichtet. Die Belichtung mit einer Mikrolinsenfaser muss die gesamte Tumoroberfläche erfassen. Wann immer möglich, muss der beleuchtete Bereich 0,5 cm über den Tumorrand hinausgehen.

Die Belichtung muss nicht weniger als 90 Stunden und nicht mehr als 110 Stunden nach der Foscan-Injektion erfolgen.

Die erforderliche Lichtdosis beträgt 20 J/cm^2 und wird mit einer Strahlungsleistung von 100 mW/cm^2 auf die Tumoroberfläche aufgebracht, d.h. die Belichtung dauert circa 200 Sekunden.

Jedes Feld wird nur einmal bei jeder Behandlung beleuchtet. Mehrere, einander nicht überlappende Felder können beleuchtet werden. Es muss sichergestellt werden, dass kein Gewebebereich mehr als die beabsichtigte Lichtdosis erhält. Außerhalb des Zielbereichs liegendes Gewebe muss vollständig abgeschirmt werden, um eine Photoaktivierung durch gestreutes oder reflektiertes Licht zu vermeiden.

Ein zweiter Behandlungszyklus kann nach fachlicher Entscheidung des behandelnden Arztes bei Patienten erfolgen, bei denen zusätzliche Nekrotisierung des Tumors und dessen Entfernung möglich erscheint. Zwischen den Behandlungen wird ein Mindestzeitabstand von 4 Wochen empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie oder andere, durch Licht exazerbierte Erkrankungen.
- Überempfindlichkeit gegen Porphyrine.
- Tumore, von denen man weiß, dass sie im Belichtungsfeld oder in dessen Nachbarschaft ein wichtiges Blutgefäß erodieren.
- Ein geplanter chirurgischer Eingriff innerhalb der nächsten 30 Tage.
- Gleichzeitig bestehende Augenerkrankung, die innerhalb der nächsten 30 Tage eine Spaltlampenuntersuchung erforderlich machen wird.
- Gleichzeitige Behandlung mit einem photosensibilisierenden Wirkstoff.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle mit Foscan behandelten Patienten werden zeitweilig verstärkt lichtempfindlich sein. Während der ersten 15 Tage nach einer Injektion müssen Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um Haut und Augen vor direk-

tem Sonnenlicht oder heller Raumbeleuchtung zu schützen. Lichtempfindlichkeitsreaktionen der Haut werden durch sichtbares Licht verursacht, so dass UV-Licht blockierende Sonnencremes keinen Schutz bieten. Es ist wichtig, dass Patienten sich schrittweise wieder normalem Licht aussetzen (siehe Lichtschutzempfehlungen für Patienten am Ende dieses Abschnittes).
Für 6 Monate nach der Foscangabe sollte der Injektionsarm nicht für längere Zeit direktem Sonnenlicht ausgesetzt sein. Zum Schutz des Injektionsarms wird als Vorsichtsmaßnahme das Tragen eines farbigen langärmligen Hemdes empfohlen, wenn ein längerer Aufenthalt im Freien geplant wird.
Behandelnde Ärzte sollten beachten, dass die meisten Nebenwirkungen der photodynamischen Therapie lokale Effekte sind, die als Konsequenz der Photoaktivierung des Wirkstoffes auftreten. Die Photoaktivierung bewirkt eine lokale Schädigung des Gewebes, die sich in Form einer akuten Entzündungsreaktion äußert, üblicherweise als Ödeme und Schmerzen, gefolgt von einer Nekrose. Der photodynamische Effekt kann auch das benachbarte Gewebe schädigen und so zu Fisteln, Perforation, Gefäßschädigung oder zu einer Infektion mit nachfolgender Sepsis führen. Das dem Tumor benachbarte gesunde Gewebe sollte daher während der Photoaktivierung durch geeignete Belichtungsverfahren bzw. Abdecken geschützt werden. Eine proaktive Behandlung der lokalen Effekte und das Vermeiden der Photoaktivierung im gesunden Gewebe ist zur Risikominderung sehr wichtig.
Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass eine Extravasation am Injektionsort vermieden wird. Sollte ein Extravasat auftreten, muss der betroffene Bereich mindestens 3 Monate lang vor Licht geschützt werden. Es sind keine Vorteile bekannt, die sich aus einer Injektion des Extravationsbezirks mit einer anderen Substanz ergeben würden.
Nebenwirkungen wie Cholangitis, Cholecystitis, Leberabszess und Ösophusperforation wurden bei Behandlung maligner biliärer Stenosen und von Mesotheliomen (Einsatz außerhalb der zugelassenen Indikation) berichtet. Nach Photoaktivierung besteht die Gefahr einer Schädigung des benachbarten Gewebes.
Wurde Foscan innerhalb der vorangegangenen 30 Tage angewendet, dürfen ungeplante Eingriffe oder Notoperationen nur dann durchgeführt werden, wenn sie absolut unerlässlich sind und der potentielle Nutzen größer als das Risiko für den Patienten ist. Während dieser Eingriffe müssen alle Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, um die direkte Beleuchtung des Patienten durch unabgeschirmte OP-Lampen zu verhindern. Es wird die Verwendung von Stirnlampen empfohlen.
Einige Pulsoxymeter können Licht einer Wellenlänge abgeben, die derjenigen ähnlich ist, die für die Photoaktivierung von Foscan eingesetzt wird. Pulsoxymeter müssen mindestens alle 10 – 15 Minuten neu positioniert werden, um lokale Hautverbrennungen zu vermeiden.
In Abschnitt 4.8 aufgeführte Schmerzen, , mit Ausnahme von Schmerzen an der Injektionsstelle, können die Anwendung von NSAR Präparaten oder Opiatanalgetika für eine kurze Zeitspanne nach der Behandlung erfordern. Schmerzen treten am Tag nach der Belichtung auf und halten üblicherweise für 2 bis 4 Wochen an.
Die Belichtung der Atemwege kann zu lokalen Entzündungsreaktionen und Ödemen führen. Für die daraus resultierenden Komplikationen (z.B. Dyspnoe oder sogar Atemwegsobstruktion, u.U. mit Notwendigkeit zur Intubation oder Tracheotomie) sollte eine entsprechende Vorsorge getroffen werden. Eine prophylaktische Behandlung mit Kortikosteroiden sollte in Erwägung gezogen werden.
In einem Beratungsgespräch sind die Patienten vom Arzt darüber zu informieren, dass die folgenden, in der Gebrauchsinformation angeführten Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden müssen:

Zeit nach Foscan-Injektion	***Was muss ich tun, um Verbrennungen zu vermeiden?***
Tag 1 (0 – 24 Stunden)	Halten Sie sich in einem abgedunkelten Raum auf. Lassen Sie die Vorhänge zugezogen und nutzen Sie Glühbirnen von 60 W oder weniger. Vermeiden Sie direktes Sonnenlicht.
Tage 2 – 7	Sie können nach und nach wieder normale Raumbeleuchtung nutzen. Achten Sie unbedingt darauf, direktes, durch das Fenster einstrahlendes Sonnenlicht oder direktes Licht von Haushaltsgegenständen wie einer Leselampe zu vermeiden. Sie dürfen fernsehen. Sie können nach der Abenddämmerung ins Freie gehen. Falls es absolut erforderlich ist, während der Tagesstunden ins Freie zu gehen, müssen Sie unbedingt Ihre gesamte Haut, einschließlich Gesicht und Hände, abdecken und eine Sonnenbrille tragen. Sie müssen folgende Bekleidung tragen: • Hut mit breiter Krempe: zum Schutz von Kopf, Hals, Nase und Ohren. • Schal: zum Schutz von Kopf und Hals. • Sonnenbrille mit seitlicher Abdeckung: zum Schutz der Augen und der Haut rund um die Augen. • Langärmeliges Oberteil: zum Schutz des Oberkörpers/der Arme. • Lange Hosen: zum Schutz des unteren Körperabschnitts/der Beine. • Handschuhe: zum Schutz der Hände, Handgelenke und Finger. • Socken: zum Schutz der Füße und Knöchel.

	• Geschlossene Schuhe: zum Schutz der Füße. • Tragen Sie keine sehr dünne Bekleidung, weil Sie hierdurch nicht gegen intensives Licht geschützt werden. Tragen Sie dunkle, fest gewebte Kleidungsstücke. • Wenn Sie sich aus Versehen Licht aussetzen, tritt auf der Haut möglicherweise ein prickelndes oder brennendes Gefühl auf. Sie müssen unverzüglich einen abgedunkelten Raum aufsuchen. Während dieser Woche können Ihre Augen gegen helles Licht sehr empfindlich sein. Beim Einschalten von Licht werden Sie möglicherweise Augen- oder Kopfschmerzen bekommen. Tragen Sie in diesem Fall eine dunkle Sonnenbrille.
Tage 8 – 14	Sie können jetzt damit beginnen, während der Tagesstunden ins Freie zu gehen. Halten Sie sich im Schatten auf oder gehen Sie bei bewölktem Himmel ins Freie. Tragen Sie auch weiterhin dunkle, dicht gewebte Bekleidung. Halten Sie sich am Tag 8 nur 10 – 15 Minuten im Freien auf. Wenn Sie in den nächsten 24 Stunden keinerlei Hautrötung feststellen, können Sie während dieser Woche nach und nach länger draußen bleiben. Direktes Sonnenlicht oder helle Raumbeleuchtung vermeiden. Halten Sie sich im Schatten auf.
Ab Tag 15	Ihre Lichtempfindlichkeit bildet sich schrittweise wieder auf ein normales Maß zurück. Testen Sie dies vorsichtig dadurch, dass Sie Ihren Handrücken 5 Minuten lang dem Sonnenlicht aussetzen. Warten Sie 24 Stunden ab, ob irgendwelche Hautrötungen auftreten. Ist die Haut gerötet, sollten Sie weitere 24 Stunden lang direktes Sonnenlicht vermeiden. Sie können den Test dann wiederholen. Besteht keine Hautrötung, können Sie sich jeden Tag etwas länger dem Sonnenlicht aussetzen. Bleiben Sie beim ersten Mal nicht länger als 15 Minuten im Sonnenlicht. Die meisten Patienten können zum Tag 22 ihre gewohnten Tätigkeiten wieder aufnehmen. Am ersten Tag nach dem Hauttest können Sie sich 15 Minuten lang in der Sonne aufhalten. Sie können diese Zeit jeden Tag um weitere 15 Minuten verlängern, d.h. 30 Minuten am zweiten Tag, 45 Minuten am dritten Tag, 60 Minuten am vierten Tag und so fort. Sollten Sie nach dem Aufenthalt im Sonnenlicht zu irgendeinem Zeitpunkt ein prickelndes oder brennendes Gefühl empfinden oder eine Hautrötung feststellen, warten Sie das Abklingen dieser Symptome ab, bevor Sie Ihre Haut erneut für einen solchen Zeitraum Licht aussetzen. Für einen Zeitraum von 30 Tagen nach der Foscanbehandlung sollten Sie keine Augenuntersuchung durchführen lassen, bei der helles Licht eingesetzt wird. Für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der Foscanbehandlung sollten Sie keine UV-Sonnenbank benutzen. Nehmen Sie kein Sonnenbad. Für 6 Monate nach der Foscangabe sollten Sie den Injektionsarm nicht für längere Zeit direktem Sonnenlicht aussetzen. Zum Schutz des Injektionsarms wird als Vorsichtsmaßnahme das Tragen eines farbigen langärmligen Kleidungsstückes empfohlen, wenn ein längerer Aufenthalt im Freien geplant wird.

Dieses Arzneimittel enthält 48 Vol.-% Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 1,0 g pro Dosis, entsprechend 21 ml Bier oder 9 ml Wein pro Dosis. Es ist daher bei alkoholabhängigen Patienten schädlich. Dies ist ferner bei schwangeren oder stillenden Frauen, Kindern und Hochrisikogruppen wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Lichtempfindlichkeit der Haut kann verstärkt sein, wenn Temoporfin zusammen mit weiteren photosensibilisierenden Wirkstoffen angewendet wird. Eine solche Reaktion wurde für die Anwendung von topischem 5-Fluorouracil berichtet.

Es wurden keine weiteren Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln festgestellt. Eine in vitro durchgeführte Studie an menschlichem Lebergewebe zeigte keinen Hinweis auf eine Hemmung der Cytochrom P-450-Enzyme durch Temoporfin und dadurch vermittelte Arzneimittel-Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Temoporfin bei Schwangeren vor. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in bezug auf die Auswirkungen auf embryonale/fetale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Temoporfin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Tierstudien weisen auf eine toxische Wirkung in der frühen Schwangerschaft hin (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Folglich muss für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der Behandlung mit Temoporfin eine Schwangerschaft verhütet werden.

Es liegen keine Informationen darüber vor, ob Temoporfin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Unter der Foscanbehandlung dürfen Frauen mindestens einen Monat nach Anwendung von Foscan nicht stillen.

Die Auswirkungen von Foscan auf die Fruchtbarkeit beim Menschen sind nicht untersucht worden.

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

Auf der Grundlage des pharmakodynamischen Profils wird davon ausgegangen, dass Temoporfin sicher ist beziehungsweise nur unwahrscheinlich einen Effekt ausüben wird. Um lichtempfindlichkeits-bedingte Probleme zu vermeiden wird angeraten, während der ersten 15 Tage nach Anwendung von Foscan kein Fahrzeug zu lenken und Maschinen nur dann zu bedienen, wenn dies praktisch so gestaltet werden kann, dass die Tätigkeit bei eingeschränkten Lichtverhältnissen erfolgt, wie sie in Abschnitt 4.4 erläutert wurden. Das Lenken eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen kann unter normalen Beleuchtungsverhältnissen oder bei Tageslicht wieder aufgenommen werden, nachdem sich die Lichtempfindlichkeit erwiesenermaßen normalisiert hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Unter Foscan wird bei allen Patienten zeitweilig eine erhöhte Lichtempfindlichkeit auftreten. Die Patienten müssen dazu angeleitet werden, Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, um sich vor Sonnenlicht und heller Raumbeleuchtung zu schützen. Mit Bezug auf die tabellierten Nebenwirkungen sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hautreaktionen und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen.

Der überwiegende Teil der mit der photodynamischen Therapie einhergehenden Nebenwirkungen besteht in lokalen Effekten, die im Bereich der Belichtung und gelegentlich in angrenzenden Geweben auftreten. Die lokalen Nebenwirkungen sind charakteristisch für eine akute, entzündliche Gewebereaktion, die durch Photoaktivierung induziert wird und die üblicherweise zu Ödemen und Schmerzen, gefolgt von Nekrose, führt (siehe Abschnitt 4.4).

Lichtempfindlichkeitsreaktionen können auftreten, jedoch kann das Risiko durch die Lichtschutz-Vorsichtsmaßnahmen (siehe Abschnitt 4.4) und durch Vermeiden unnötiger Raumbeleuchtung während der Belichtung vermindert werden.

Die geringe Anzahl an behandelten Patienten erlaubte es nicht, Nebenwirkungen zu identifizieren, die als gelegentlich bzw. selten kategorisiert werden. Schmerzen an der Injektionsstelle sind vorübergehend und können durch Verlangsamung der Injektionsrate reduziert werden. Zur Behandlung anderer in diesem Abschnitt aufgelisteter Schmerzen siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgelisteten Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100, <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); Selten (≥1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Organsystem	***Nebenwirkung***
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	Häufig: lokalisierte Infektion im Bereich der Photoaktivierung, z.B. Pharyngitis, Stomatitis Unbekannt: Sepsis[1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig: Anämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Schwindelgefühl, Brennen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Blutung Unbekannt: Gefäßruptur (siehe Abschnitt 4.3)
Erkrankungen des Atemwegtraktes, des Thorax und des Mediastinums	Unbekannt: Obstruktion der Atemwege[3]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Obstipation, nekrotisierende Stomatitis, Dysphagie Häufig: Erbrechen, Übelkeit, Mundulzerationen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Blasen, Erythem, Hauthyperpigmentierung, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hautnekrose[2]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Trismus[3] Unbekannt: Fistel[2]
Allgemeine Erkrankungen und Be-	Sehr häufig:

schwerden am Verabreichungsort	Schmerzen im photoaktivierten Bereich, z.B. Gesichtsschmerzen, Kopfschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ödeme im photoaktivierten Bereich, z.B. Gesichtsödeme, Zungenödeme Häufig: Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ödeme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig: Narben[2] Häufig: thermische Verbrennungen, Sonnenbrand[2]

[1] Als Folge lokaler Infektion
[2] Im photoaktivierten Bereich
[3] Als Folge lokaler Ödeme

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung würde die Laser-Behandlung zu einer tieferen Tumornekrose führen, als sie mit der empfohlenen Dosierung erwartet würde. Eine Belichtung des Tumors sollte nur durchgeführt werden, wenn die potentiellen Vorteile größer als die potentiellen Risiken einer übermäßigen Nekrose sind. Erfolgt keine Belichtung des Tumors, muss ein Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen der Überdosierung und der erneuten Foscananwendung eingehalten werden.
Es ist zu erwarten, dass die mit einer Überdosierung einhergehenden unerwünschten Reaktionen auf Photosensitivitäts-Reaktionen begrenzt sind. Nach einer Überdosierung birgt die Exposition gegenüber dem Umgebungslicht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Photosensitivitäts-Reaktionen. Veröffentlichungen aus klinischen Forschungsarbeiten haben aufgezeigt, dass Dauer und Intensität der Lichtempfindlichkeit bei der empfohlenen Dosis von 0,15 mg/kg im Vergleich zu einer Dosis von 0,3 mg/kg um ein Drittel niedriger waren. Tierstudien haben eine Reihe von hämatologischen und laborchemischen Veränderungen gezeigt (herabgesetzte Werte für Thrombozyten, Erythrozyten und Hämoglobin, erhöhte Werte bei Neutrophilen, Fibrinogen, Bilirubin, Triglycerid und Cholesterin).
Die Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz vor Licht müssen strikt eingehalten werden. Bevor der Patient sich wieder normalen Lichtverhältnissen aussetzt, muss eine Prüfung der Lichtempfindlichkeit der Haut durchgeführt werden.
Es sind keine spezifischen Symptome bekannt, die mit einer Überdosierung einhergehen. Die Behandlung sollte in unterstützenden Maßnahmen bestehen.
Es liegen nur begrenzte Informationen über die Effekte einer zu hohen Laserlichtdosis während der Behandlung vor. Es wurde eine verstärkte Gewebeschädigung festgestellt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XD05
Temoporfin ist ein photosensibilisierender Wirkstoff, der in der photodynamischen Tumortherapie eingesetzt wird.
Nach intravenöser Anwendung wird die pharmakologische Aktivität durch Photoaktivierung von Temoporfin durch nicht-thermisches Licht bei 652 nm eingeleitet. Die therapeutische Wirkung wird durch Erzeugung stark reaktiver Sauerstoffprodukte vermittelt, wobei dieser Prozess von der intrazellulären Interaktion von Temoporfin mit Licht und Sauerstoff abhängig ist.
In einer an 147 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich durchgeführten klinischen Studie wurde bei 25% der Patienten nach einer Einzelbehandlung ein Ansprechen des Tumors, definiert als eine Reduktion der Tumormasse um mindestens 50% für einen Mindestzeitraum von 4 Wochen, festgestellt. Ein vollständiges lokales Ansprechen gemäß WHO-Kriterien wurde bei 14% der Patienten registriert. Am besten sprachen Tumoren mit einer Tiefe von 10 mm oder weniger an, die vollständig bestrahlt werden konnten.
Die beobachtete mittlere Dauer des Tumoransprechens für alle Patienten lag bei 57 Tagen und für Patienten mit kompletter Remission bei 84 Tagen.
Siebenunddreißig Patienten erhielten zumindest 2 Foscanbehandlungen. Zehn Patienten erzielten dadurch ein Ansprechen des Tumors. Unter diesen konnte bei 6 Patienten ein vollständiges lokales Ansprechen gemäß der WHO-Kriterien verzeichnet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Als Substanz ist Temoporfin durch langsame Clearance gekennzeichnet und bei Patienten beträgt die terminale Plasmahalbwertzeit 65 Stunden. Spitzenspiegel im Plasma treten 2 – 4 Stunden nach der Injektion auf, woraufhin die Plasmaspiegel in biexponentieller Weise abfallen. Es wird ein extensives Verteilungsvolumen beobachtet, das zwischen Gesamt-Körperflüssigkeit und extrazellulärer Körperflüssigkeit rangiert. Temoporfin reichert sich nicht in den Organen an. Die Plasmaproteinbindung beläuft sich auf 85 – 87%. Die Bindung von Temoporfin erfolgt an Plasmalipoproteine und im Blut an Proteine hoher Dichte wie beispielsweise Albumin. Zum Tag 15 nach Infusion, ist der Temoporfinplasmaspiegel in einem solchen Umfang auf einen Hin-

tergrundwert abgesunken, dass Patienten in der Regel in der Lage sind, sich schrittweise wieder normalen, im Freien herrschenden Lichtverhältnissen auszusetzen.
Zur Elimination von Temoporfin beim Menschen stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. In Tierstudien gewonnene Daten zeigen, dass Temoporfin ausschließlich von der Leber in die Gallenflüssigkeit eliminiert und mit den Fäzes ausgeschieden wird. Zwei Hauptmetaboliten von Temoporfin werden in die Gallenflüssigkeit eliminiert. Es erfolgt keine enterohepatische Rezirkulation dieser Metaboliten. Beide dieser Metaboliten zeigen konjugierte Eigenschaften. Im systemischen Kreislauf werden keine Metaboliten nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei Verabreichung von Mehrfachdosen an Ratten und Hunde bestanden die wichtigsten Nebenwirkungen von Temoporfin in Phototoxizität und unerwünschten Reaktionen am Injektionsort. Bei allen Dosen traten nach der intravenösen Applikation eine durch die Foscan-Injektionslösung bedingte lokale Reizung auf. Die Gabe hoher Dosen führte bei Hunden und Kaninchen zum Exitus. Es wurden keine weiteren Anzeichen von Toxizität festgestellt, allerdings überschritt die systemische Exposition bei Hunden nach Gabe der empfohlenen therapeutischen Dosis diejenige von Menschen.
Die Genotoxizität von Temoporfin wurde in begrenztem Umfang untersucht. Aufgrund der Bildung von reaktivem Sauerstoff stellt Temoporfin ein geringfügiges Mutagenitätsrisiko dar. Dieses Risiko kann in der klinischen Situation durch eine Minimierung der direkten Aussetzung zu Licht kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).
In Toxizitätsstudien an trächtigen Kaninchen rief die systemische Exposition mit Temoporfin unter Dosen, die der beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosis entsprachen, eine Zunahme der frühzeitig nach Nidation auftretenden Aborte hervor. Auch wenn keine weiteren Effekte auf die Fruchtentwicklung beobachtet wurden, lagen die applizierten Dosen nicht ausreichend über der beim Menschen angewendeten therapeutischen Dosis, um einen angemessenen Sicherheitsabstand bestimmen zu können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol (E1510)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.
Nach dem Öffnen muss die Injektionslösung sofort angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Foscan wird in Durchstechflaschen aus Braunglas Typ I mit einem Stopfen aus Bromobutylelastomer und einer Aluminiumversiegelung bereitgestellt. Die Durchstechflaschen enthalten 3,5 ml oder 5 ml Injektionslösung.
Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche und einen Filter mit Luer-Lock Anschlüssen für Spritze und Kanüle. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung dieses Arzneimittels müssen angemessene Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Studien haben aufgezeigt, dass Foscan keine Reizwirkung besitzt. Jede Durchstechflasche enthält eine Einzeldosis und alle nicht angewendete Injektionslösung muss entsorgt werden.
Foscan ist lichtempfindlich. Nach dem Entfernen aus der Verpackung muss Foscan unverzüglich angewendet werden. Sollte eine Verzögerung unvermeidlich sein, muss die Injektionslösung vor Licht geschützt werden.
Foscan darf nicht mit wässerigen Lösungen verdünnt werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

biolitec pharma ltd.
Unit 9A
Plato Business Park
Damastown
Dublin 15
Irland

8. Zulassungsnummer

EU/1/01/197/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
24. Oktober 2001
10. Stand der Information
Juli 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.