

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PhotoBarr 15 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 15 mg porfimer-natrija. Po pripravi vsebuje vsak ml raztopine 2,5 mg porfimer-natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Temno rdeč do rdečkastorjav liofiliziran prašek ali pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Fotodinamično zdravljenje (PDT, photodynamic therapy) s PhotoBarrom je indicirano v primeru odprave displazije visoke stopnje (HGD, high-grade dysplasia) pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom (BP).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom mora opraviti zdravnik, ki ima izkušnje z endoskopskimi laserskimi postopki oz. se lahko opravi le pod nadzorom takega zdravnika. Zdravilo dajemo le takrat, ko je na voljo material in osebje, izkušeno v ocenjevanju in zdravljenju anafilaksije.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek PhotoBarra je 2 mg/kg telesne mase.

Rekonstituirana raztopina PhotoBarra (ml) = $\frac{\text{bolnikova masa (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x bolnikova masa

Po pripravi je PhotoBar temno rdeča do rdečkastorjava motna raztopina.

Uporabiti je dovoljeno le raztopino brez delcev in brez vidnih znakov kvarjenja.

Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom je dvostopenjski proces, ki zahteva uporabo tako zdravila kot svetlobe. En ciklus PDT se sestoji iz enega injiciranja PhotoBarra ter ene ali dveh aplikacij svetlobe.

V primeru trdovratne HGD je možno nadaljnje zdravljenje (do največ treh ciklusov) (v razmaku najmanj 90 dni), da se poveča odstotek odzivov. To je treba pretehtati glede na povečano stopnjo nastanka strikture (glejte poglavje 4.8 ter poglavje 5.1).

Razvoj raka je bil povezan s številom opravljenih ciklusov PDT. Pri bolnikih, ki so prejeli samo eno epizodo PDT, je bilo tveganje razvoja raka večje kot pri bolnikih, ki so prejeli 2 ali 3 epizode PDT (50% proti 39 oz. 11%).

Postopek uporabe

Pred uporabo preberite navodila za pripravo, glejte poglavje 6.6

Zdravnike je treba usposobiti za uporabo PDT. Prva stopnja PDT je počasno intravensko injiciranje PhotoBarra. Druga stopnja zdravljenja je osvetlitev z lasersko svetlobo 40-50 ur po injiciranju PhotoBarra. Bolniki lahko prejmejo drugi odmerek laserske svetlobe 96-120 ur po dajanju zdravila.

PhotoBarr je treba dajati kot enkratno počasno intravensko injekcijo 3 do 5 minut. Če se pomotoma vbrizga v okolico vene, lahko poškoduje okoliško tkivo. Zato je treba paziti, da se prepreči izliv (ekstravazacija) na mestu injiciranja. Če pride do izliva, je treba to področje zaščititi pred svetlobo najmanj 90 dni. Ni znane koristi od vbrizgavanja druge snovi na mesto ekstravazacije.

Približno 40-50 ur po dajanju PhotoBarra je potrebna osvetlitev z difuzorjem z optičnimi vlakni, ki poteka skozi osrednji kanal balona za centriranje. Izbira kombinacije difuzorja z optičnimi vlakni/balona je odvisna od dolžine požiralnika, ki jo je treba zdraviti (Preglednica 1).

Preglednica 1. Kombinacija difuzorja z optičnimi vlakni/balona^a

Dolžina sluznice zdravljenega Barrettovega požiralnika (cm)	Velikost difuzorja z optičnimi vlakni (cm)	Velikost odprtine za balon (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kadar je mogoče, mora segment BP, izbran za zdravljenje, vključevati običajne robove tkiv nekaj milimetrov na proksimalnih in distalnih koncih.

Odmerki svetlobe

Fotoaktivacija se nadzoruje s celotnim uporabljenim odmerkom svetlobe. Cilj je osvetliti in zdraviti vsa področja HGD ter celotno dolžino BP. Uporabljeni odmerek svetlobe je 130 joulov/cm (J/cm) dolžine difuzorja z uporabo balona za centriranje. Na podlagi predkliničnih raziskav se sprejemljiva jakost svetlobe za kombinacijo balona/difuzorja uvršča med 175 in 270 mW/cm difuzorja.

Da bi izračunali odmerek svetlobe, se za vse difuzorje z optičnimi vlakni uporablja naslednja posebna enačba za odmerjanje svetlobe:

$$\text{odmerek svetlobe (J/cm)} = \frac{\text{izhodna moč iz difuzorja (W)} \times \text{čas zdravljenja (sek)}}{\text{dolžina difuzorja (cm)}}$$

V preglednici 2 se nahajajo nastavitve, ki se morajo uporabljati za dajanje odmerka v najkrajšem času (jakost svetlobe 270 mW/cm). Po potrebi je dodana še druga možnost (jakost svetlobe 200 mW/cm) za prilagoditev laserjev s skupno zmogljivostjo, ki ne presega 2,5 W.

Preglednica 2. Izhodne moči difuzorjev z optičnimi vlakni in časi zdravljenja, potrebni za dajanje 130 J/cm dolžine difuzorja z uporabo balona za centriranje

Dolžina odprtine za balon (cm)	Dolžina difuzorja (cm)	Jakost svetlobe (mW/cm)	Zahtevana izhodna moč iz difuzorja ^a (W)	Čas zdravljenja (sek)	Čas zdravljenja (min:sek)
3	5	270	1.35	480	8:00
5	7	270	1.90	480	8:00
		200	1.40	650	10:50
7	9	270	2.44	480	8:00
		200	1.80	650	10:50

^a Izmerjeno s potopitvijo difuzorja v kiveto v merilniku jakosti in ob postopnem povečevanju moči laserja. Opomba: potrebna je največ 1,5-kratna zahtevana izhodna moč razpršitve laserske svetlobe iz difuzorja. Če se zahteva več kot toliko, je treba preveriti sistem.

Difuzorji s kratkimi optičnimi vlakni ($\leq 2,5$ cm) se uporabljajo za predhodno zdravljenje vozličkov pri dolžini difuzorja 50 J/cm pred rednim zdravljenjem z balonom pri prvem zdravljenju z lasersko svetlobo, ali za ponovno zdravljenje »izpuščenih« področij po prvem zdravljenju z lasersko svetlobo. Za to zdravljenje se uporablja difuzor z optičnimi vlakni brez balona ter moč svetlobe 400 mW/cm. V Preglednici 3 so našteje ustrezne izhodne moči difuzorjev z optičnimi vlakni ter časi zdravljenja pri uporabljeni jakosti svetlobe 400 mW/cm.

Preglednica 3. Difuzorji z majhno dolžino optičnih vlaken, ki se uporabljajo brez centrirnega balona za oddajanje 50 J/cm dolžine difuzorja pri jakosti svetlobe 400 mW/cm

Dolžina difuzorja (cm)	Zahtevana izhodna moč iz difuzorja ^a (W)	Čas zdravljenja (sek)	Čas zdravljenja (min:sek)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^aKot je bilo izmerjeno s potopitvijo difuzorja v kiveto v merilniku jakosti in ob postopnem povečevanju moči laserja. Opomba: Potrebna je največ 1,5-kratna zahtevana izhodna moč razpršitve svetlobe iz laserja. Če je potrebna večja moč, je treba preveriti sistem.

Prva uporaba svetlobe

Pri prvem zdravljenju s svetlobo se zdravi največ 7 cm sluznice Barrettovega požiralnika z uporabo primerne velikosti balona za centriranje in difuzorja z optičnimi vlakni (Preglednica 1). Kadar je možno, naj izbrani segment za prvo uporabo svetlobe zajema vsa področja HGD. Kadar je možno, naj izbrani segment BP za prve uporabe (laserske) svetlobe zajema tudi običajni, nekaj milimetrski rob tkiva na proksimalnih in distalnih koncih. Vozličje je treba predhodno zdraviti z odmerki svetlobe 50 J/cm dolžine difuzorja z difuzorjem s kratkimi ($\leq 2,5$ cm) optičnimi vlakni, nameščenim neposredno na vozličih, čemur sledi standardna uporaba balona, kot je opisano zgoraj.

Ponovljena uporaba svetlobe

Prej zdravljenu segmentu se lahko doda druga uporaba laserske svetlobe, ki kaže »izpuščeno« področje (tj. področje, ki ne kaže zadostnega odziva sluznice pri uporabi $\leq 2,5$ cm difuzorja z kratkimi optičnimi vlakni pri odmerku svetlobe 50 J/cm dolžine difuzorja (glejte Preglednico 3). Način dajanja odmerkov je na kratko prikazan v Preglednici 4. Pri bolnikih z BP > 7 cm je treba preostalo nezdravljeno dolžino epitelijskega Barrettovega požiralnika zdraviti z drugim ciklusom PDT najmanj 90 dni kasneje.

Preglednica 4. Displazija visoke stopnje v Barrettovem požiralniku ≤ 7 cm

Postopek	Zaporedni dan poteka raziskave	Naprave za oddajanje svetlobe	Cilj zdravljenja
Injiciranje PhotoBarra ^a	1. dan	--	Absorpcija v fotosenzibilizatorju
Uporaba laserske svetlobe	3. dan ^a	3, 5 ali 7 cm balon (130 J/cm)	Fotoaktivacija
Uporaba laserske svetlobe	5. dan	Difuzor s kratkimi ($\leq 2,5$ cm) optičnimi vlakni (50 J/cm)	Samo zdravljenje »izpuščenih« področij

^a Pri posameznih vozličih uporabimo začetni odmerek svetlobe 50 J/cm (pri difuzorju s kratkimi vlakni) pred uporabo svetlobe iz balona.

Bolniki lahko dobijo drugo epizodo PDT najmanj 90 dni po začetnem zdravljenju; predhodno zdravljeni del, ki še vedno kaže HGD, ali novi del lahko prejme do tri epizode PDT (vsako injekcijo posebej čez najmanj 90 dni), če je bila dolžina začetnega segmenta Barrettovega požiralnika >7 cm. Tako preostali, kot dodatni segmenti, se lahko zdravijo s svetlobo v času istih obiskov, če celotna dolžina segmentov, zdravljenih s kombinacijo balona/difuzorja, ni večja od 7 cm. V primeru predhodno zdravljenega segmenta požiralnika, kadar ni bil dovolj ozdravljen, in/ali če histološka ocena opravljenih biopsij ni jasna, se lahko naslednja epizoda PDT prestavi še za 1-2 meseca.

Odločilna je posebna skrb za zagotavljanje točnega odmerjanja PhotoBarra in/ali odmerka svetlobe, ker lahko napačen izračun bodisi medicinskega izdelka bodisi odmerka svetlobe povzroči manj učinkovito zdravljenje ali škodljivi učinek za bolnika. Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom naj uporabijo le zdravniki, ki so usposobljeni za endoskopsko uporabo PDT in le v tistih ustanovah, ki so primerno opremljene za ta postopek.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Uporabe zdravila PhotoBarra pri otrocih, mlajših od 18 let, ni mogoče priporočiti zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini.

Starejši bolniki (> 65 let starosti)

Odmerka ni treba prilagoditi starosti bolnika.

Okvara ledvic

Vpliv ledvične okvare na izpostavljenost porfimer-natriju ni bil ocenjen (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Vpliv jetrne okvare na izpostavljenost porfimer-natriju ni bil ocenjen (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge porfirine ali katero koli pomožno snov.
- Porfirija.
- Huda ledvična in/ali jetrna okvara.
- Varice požiralnika ali želodca ali bolniki z razjedami požiralnika premera >1 cm.
- Fistule sapnika in požiralnika ali fistule bronhijev in požiralnika.
- Sum za razjedo velikih krvnih žil zaradi nevarnosti masivne, potencialno usodne krvavitve.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost in predvsem varnost PDT s PhotoBarrom ni bila ugotovljena pri bolnikih s kontraindikacijami ali pri tistih, ki niso primerni za ezofagektomijo. Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom smo preučevali izključno pri bolnikih, ki ne trpijo zaradi hudih bolezenskih stanj, kot so kongestivna srčna odpoved v napredovali fazi ali hude pljučne bolezni, ki bi lahko vplivale na primernost bolnikov za kirurške posege.

V kliničnih preskušanjih PhotoBarra je bila PDT preizkušena le pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z ablativnim zdravljenjem sluznice. Varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z neuspehim zdravljenjem z lokalno ablativno terapijo sluznice nismo ocenjevali.

Starejši

Bolniki, starejši od 75 let, so morda bolj ogroženi, kar zadeva neželene učinke, povezane z dihanjem, kot so plevralni izliv in dispneja.

Bolezni pljuč in srca

Bolnike z boleznijo pljuč ali srca ali s tovrstno boleznijo v anamnezi je treba previdno zdraviti. Pri teh bolnikih je lahko tveganje za nastanek neželenih pojavov, povezanih z boleznimi srca in pljuč, kot so motnje srčnega ritma, angina pectoris, dispneja, kašelj, plevralni izliv, faringitis, atelektaza ter pojavi, kot so dehidracija (glejte tudi poglavje 4.8), večje.

Občutljivost na svetlobo

Vsi bolniki, ki dobivajo PhotoBarr, so občutljivi na svetlobo in morajo upoštevati posebna opozorila, da se izognejo izpostavljenosti kože in oči neposredni sončni svetlobi ali močni notranji svetlobi (svetilke za opazovanje, vključno z zobozdravstvenimi svetilkami, lučmi v operacijskih dvoranih, nezasenčenimi žarnicami v neposredni bližini, neonskimi lučmi itd.), najmanj 90 dni po zdravljenju, ker lahko nekateri bolniki ostanejo občutljivi na svetlobo še do 90 dni ali več. V tem času morajo bolniki nositi temna očala s povprečno prepustnostjo bele svetlobe <4% na prostem. Občutljivost na svetlobo je posledica preostalih fotoaktivnih snovi, ki bodo prisotne na vseh delih kože. Izpostavljenost kože okoliški svetlobi na prostem je vsekakor koristna, ker se preostanek medicinskega izdelka postopno deaktivira s pomočjo fotobelilne reakcije. Zato v tem času bolniki ne smejo ostati v zatemnjenem prostoru, treba pa jih je tudi spodbujati, da izpostavljajo kožo okoliški svetlobi v prostoru. Stopnja občutljivosti na svetlobo se spreminja glede na različne dele telesa, odvisno od stopnje predhodne izpostavljenosti svetlobi. Pred izpostavitvijo katerega koli dela kože neposredni sončni svetlobi ali močni svetlobi v prostoru, mora bolnik preizkusiti rezidualno občutljivost na svetlobo. Majhen predel kože je treba izpostaviti sončni svetlobi za 10 minut. Tkivo v okolici oči je morda bolj občutljivo, zato ni priporočljivo, da se za preskušanje uporablja obraz. Če ni fotosenzitivne reakcije v 24 urah (rdečina, edem, mehurčki), lahko bolnik postopoma spet začne opravljati običajna opravila na prostem, pri čemer naj bo v začetku previden, postopoma pa si lahko dovoli čedalje večjo izpostavljenost. Če se pri omejenem kožnem preskusu pojavi kaka fotosenzitivna reakcija, mora biti bolnik previden še naslednja 2 tedna pred ponovnim preskušanjem. Če bolniki potujejo v drugo geografsko območje, kjer je veliko sončne svetlobe, morajo ponovno preskusiti svojo stopnjo občutljivosti na svetlobo. Običajni faktorji zaščite pred UV-žarki (ultravijoličnim sevanjem) so brez učinka pri zaščiti pred fotosenzitivnimi reakcijami, ker fotoaktivacijo povzroča vidna svetloba.

Okvara jeter

Na razplogo ni nobenih farmakokinetičnih podatkov in podatkov o varnosti za bolnike z okvaro jeter. Na osnovi dokazov za v prvi vrsti jetrno/žolčno izločanje fotoaktivnih spojin lahko zaključimo, da bosta resnost fototoksičnih reakcij in trajanje občutljivosti za svetlobo pri bolnikih s kakršno koli stopnjo okvare jeter lahko povečana. PhotoBarr je kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je treba jasno razložiti, da je lahko obdobje, v katerem so potrebni previdnostni ukrepi, opisani v nadaljevanju, daljše od 90 dni.

Občutljivost oči

Bolnikom je treba svetovati, da se posvetujejo z oftalmologom, če opazijo kakršne koli spremembe vida po zdravljenju s PhotoBarrom PDT.

Preobčutljivost

Poročali so o akutnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo. V primeru alergijske reakcije je treba ustrezno ukrepati (standardna oskrba) in zdravljenje PDT se ne sme ponoviti. Zdravilo dajemo le takrat, ko sta na voljo material in osebje, izkušeno v ocenjevanju in zdravljenju anafilaksije.

Nekardiogena prsna bolečina

Posledica zdravljenja s PDT je, da se lahko bolniki pritožujejo nad bolečino v prsih pod grodnico zaradi vnetnih reakcij v področju zdravljenja. Tovrstna bolečina je lahko dovolj močna, da upraviči kratkotrajno predpisovanje opiatnih analgetikov.

Stenoza požiralnika

Izoginiti se je treba profilaktični uporabi kortikosteroidov, da bi zmanjšali nastanek strikture med zdravljenjem s PDT, ker se je izkazalo, da njegova uporaba ni zmanjšala in da lahko celo poslabša nastanek zoženja.

Prehrana pri bolnikih

PhotoBarr PDT redno povzroča disfagijo, odinofagijo, slabost in bruhanje. Zato je treba bolnikom svetovati, da uživajo tekočo hrano v prvih dneh (do 4 tedne) po uporabi laserske svetlobe. Če postane zaužitje hrane in/ali pijače nemogoče, ali če se bruhanje ponavlja, je treba bolnikom svetovati, da pridejo nazaj na kliniko zaradi ocene in da po potrebi dobijo tekočino intravensko.

Uporaba pred ali po radioterapiji

Če naj se PDT uporablja pred ali po radioterapiji, je potrebno dovolj časa med zdravljenji, da se zagotovi, da se je vnetna reakcija, ki jo je povzročilo prvo zdravljenje, umirila pred začetkom drugega zdravljenja.

Tromboembolija

Pojavi se lahko povečano tveganje tromboembolije, še posebej pri bolnikih z dolgotrajno imobilizacijo, po večji operaciji in pri ostalih faktorjih tveganja za tromboembolijo.

Spremljanje postopka

Podatki o dolgotrajnem učinku PhotoBarra (več kot dve leti) trenutno niso na voljo. Poleg tega se morajo lečeči zdravniki zavedati možnosti bujnega razraščanja ploščatega epitelija in nevarnosti, da spregledajo raka. Zato je treba nadaljevati z ustreznim in strogim nadzorom navkljub morebitni endoskopski delni ali popolni obnovi normalne sluznice ploščatega epitelija. V kliničnih raziskavah s PhotoBarrom je bil opravljen spremljevalni kontrolni pregled vsake tri mesece ali celo vsakih šest mesecev po tem, ko rezultati štirih zaporednih biopsij niso več pokazali visoke stopnje displazije (glejte poglavje 5.1). Upoštevati je treba razpoložljivo zdravljenje in navodila za spremljanje bolnika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opravljene niso bile nobene predpisane raziskave s PhotoBarrom o medsebojnem delovanju, ki bi preučevale farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili.

Raziskava, ki je preučevala farmakodinamične interakcije, je pokazala, da lahko uporaba kortikosteroidov, ki se dajejo pred PDT ali sočasno z njim, da bi zmanjšali nastanek zoženja, zmanjša varnost zdravljenja.

Možno je, da sočasna uporaba drugih snovi, ki povečujejo občutljivost za svetlobo (npr. tetraciklinov, sulfonamidov, fenotiazinov, hipoglikemičnih pripravkov sulfoniluree, tiazidnih diuretikov, grizeofulvina ter fluorokinolonov) lahko poveča fotosenzitivno reakcijo.

PhotoBarr PDT povzroči neposredno škodo v celici s tem, da sproži radikalne verižne reakcije, ki poškodujejo membrane in mitohondrije v celicah. Tudi poškodba tkiva je posledica ishemije, ki nastane ob vazokonstrikciji, aktivaciji in agregaciji ter strjevanju trombocitov. Raziskave na živalih ter raziskave celične kulture so pokazale, da lahko številne aktivne snovi vplivajo na učinke PDT, katerih možni primeri so opisani spodaj. Podatkov pri ljudeh, ki bi podprli ali ovrgli te možnosti, ni na voljo. Od snovi, ki udušijo aktivne vrste kisika, ali sproščajo radikale, kot so dimetilsulfoksid, b-karoten, etanol, format in manitol, bi pričakovali, da zmanjšajo delovanje PDT. Predklinični podatki prav tako kažejo na ishemijo tkiva, alopurinol, blokatorji kalcijevih kanalčkov in nekateri zaviralci sinteze prostaglandina pa bi lahko vplivali na zdravljenje s PhotoBarrom PDT. Medicinski izdelki, ki zmanjšujejo strjevanje krvi, vazokonstrikcijo ali agregacijo trombocitov, npr. inhibitorji tromboksana A_2 , bi lahko zmanjšali učinkovitost PDT.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o izpostavljenosti nosečnic porfimer-natriju ni na voljo. Študije na živalih ne zadoščajo, kar zadeva vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod in razvoj otroka po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za zdravje ljudi ni znano. Porfimer-natrij se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Ženske v rodni dobi naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo pred zdravljenjem, med njim in najmanj 90 dni po zaključku zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se porfimer-natrij izloča v materino mleko. Pri podganah je porfimer-natrij prehajal v materino mleko. Pred začetkom zdravljenja je treba prenehati dojit.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Za postopek s PDT je morda potrebna sedacija, zato je potrebna previdnost. Bolniki ne smejo upravljati vozil ali strojev po zdravljenju s svetlobo, če so bili pri postopku sedirani.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Vsi bolniki, ki dobivajo PhotoBarr, so občutljivi na svetlobo in morajo upoštevati previdnostne ukrepe, da se izognejo sončni svetlobi in močni notranji svetlobi (glejte poglavje 4.4). V odprti farmakokinetični raziskavi je imelo vseh 24 zdravih prostovoljcev preobčutljivostne reakcije na svetlobo, za katere je bil značilen eritematozni izpuščaj in edem blage do zmerno stopnje. Preobčutljivostne reakcije na svetlobo so se pojavile najprej na obrazu, rokah in v predelu vratu, tj. na področjih kože, ki so najbolj občutljiva za naključno izpostavljenost sončni svetlobi. O drugih manj pogostih kožnih pojavih so poročali na področjih, kjer so se pojavile preobčutljivostne reakcije, kot so večja poraščenost, obarvanje kože, vozlički v koži, nagubanje kože in krhkost kože. Te pojave lahko pripišemo stanju psevdoporfirije (trenutna kožna porfirija, ki nastane zaradi zdravila). Pogostost in vrsta preobčutljivostnih reakcij na svetlobo, ki so nastale v tej raziskavi, niso take kot so pojavi, opaženi v prejšnjih kliničnih raziskavah pri rakavih bolnikih (približno 20%), ali pojavi, o katerih so spontano poročali v zvezi s komercialno uporabo PhotoBarra (< 20%). Možno je, da daljša izpostavljenost svetlobi na oddelku za klinične raziskave ali naključna izpostavljenost sončni svetlobi po sprostivni povzroči večjo pogostost fotosenzitivnih reakcij. Aktivnejši način življenja zdravih in sorazmerno mladih bolnikov v primerjavi z rakavimi bolniki je morda dejavnik, ki prispeva k omenjenim fotosenzitivnim reakcijam.

Zdravljenje bolnikov s PhotoBarrom PDT in omeprazolom (PDT + OM) so primerjali s skupino bolnikov, zdravljenih samo z omeprazolom (samo OM) pri BP s HGD v nadzorovanem kliničnem preskušanju. V skupini, zdravljeni s PDT + OM, je bilo 133 bolnikov. Najpogostejši opaženi neželeni učinki so bile preobčutljivostne reakcije na svetlobo (69%), ezofagealna stenoza (40%), bruhanje (32%), bolečina v prsih, ki ni povezana s srcem/ki nima izvora v srcu (20%), pireksija (20%), disfagija (19%), zaprtje (13%), dehidracija (12%) in slabost (11%). Večina teh opaženih neželenih učinkov je bila blagih do zmerno hudih.

b. Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so naštetih spodaj v Preglednici 5 glede na vrsto organskega sistema in njihovo pogostost. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti (>1/10); pogosti (>1/100, <1/10); občasni (>1/1000, <1/100); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5. Povzetek neželenih učinkov s pofrimer-natrijem

<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	
Občasne:	Bronhitis, glivične okužbe nohtov, sinuzitis, infekcije kože
Neznana:	Pljučnica
<u>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</u>	
Občasne:	Bazalni celični karcinom, lentigo
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
Občasne:	Levkocitoza
Neznana:	Anemija
<u>Bolezni imunskega sistema</u>	
Neznana:	Preobčutljivost
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
Zelo pogoste:	Dehidracija*
Pogoste:	Zmanjšanje teka, elektrolitsko neravnovesje
Občasne:	Hipokaliemija
<u>Psihiatrične motnje</u>	
Pogoste:	Anksioznost, nespečnost
Občasne:	Nemir
<u>Bolezni živčevja</u>	
Pogoste:	Glavobol, parestezija, motnje okusa
Občasne:	Omotica, hipoestezija, tremor
<u>Očesne bolezni</u>	
Občasne:	Draženje oči, očesni edem
Neznana:	Očesna mrena
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>	
Občasne:	Gluhota, tinitus, poslabšanje tinitusa
<u>Srčne bolezni</u>	
Pogoste:	Tahikardija, bolečine v prsih
Občasne:	Angina pectoris, atrijska fibrilacija, atrijska undulacija, pritisk v prsih
<u>Žilne bolezni</u>	
Občasne:	Zvišan krvni tlak (hipertenzija), krvavitev, vročinski oblivi, znižan krvni tlak (hipotenzija), ortostatska hipotenzija
Neznana:	Embolizem, venska tromboza, flebitis
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	
Pogoste:	Plevuralni izliv, faringitis, atelektaza, dispneja
Občasne:	Dusenje, oteženo dihanje po naporu, hemoptiza, hipoksija, nazalna kongestija, aspiracijska pljučnica, produktivni kašelj, respiratorna depresija, kongestija dihalnih poti, piskajoče dihanje
<u>Bolezni prebavil</u>	
Zelo pogoste:	Pridobljena ezofagealna stenoza*, bruhanje*, disfagija, zaprtje, slabost*.
Pogoste:	Kolcanje, odinofagija, diareja, dispepsija, razjeda požiralnika, bolečine v zgornjem delu trebuha*, bolečine v trebuhu, hematemeza, bolečina v požiralniku, kolcanje, melena, bolezen požiralnika, bljuvanje hrane, trd trebuh, krč požiralnika, vnetje požiralnika (ezofagitis).
Občasne:	Mehko blato, ulcerativni ezofagitis, bolečine v trebuhu, abdominalno napenjanje, bolečine s spodnjem delu trebuha, pridobljena pilorična stenoza, razpokane ustnice, kolitis, napenjanje v črevesju, gastritis, gastro-intestinalna krvavitev, halitoza, krvavitev v požiralniku, perforacija požiralnika.
Neznana:	Traheoezofagealna fistula, gastrointestinalna nekroza

<u>Bolezni kože in podkožja</u>	
<i>Zelo pogoste:</i>	Fotosenzitivna reakcija
<i>Pogoste:</i>	Pruritus, kožni izpuščaj, krhkost kože, obarvanje kože, razjeda na koži, eksfoliativni dermatitis, suha koža, kožni izpuščaj, makulo-papulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, brazgotina, hiperpigmentacija kože, razjeda na koži, živčni vozlički na koži, urtikarija.
<i>Občasne:</i>	Mrzel pot, dermatitis, neobičajna poraščenost, večje nagnjenje k podplutbam, keloidna brazgotina, nočno potenje, izpuščaj, ki nastane kot posledica izpostavljenosti svetlobi, makularni izpuščaj, luskasti izpuščaj, krastavost, boleča brazgotina, vitiligo.
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	
<i>Pogoste:</i>	Bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah
<i>Občasne:</i>	Kontraktura sklepa, zmanjšani obseg gibljivosti sklepa, mišično-kostna bolečina v prsih, plantarni fascitis
<u>Bolezni sečil:</u>	
<i>Občasne:</i>	Zadrževanje urina
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>	
<i>Občasne:</i>	Ginekomastija
<u>Vrojene, dedne in genetske okvare</u>	
<i>Občasne:</i>	Obarvano materino znamenje
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	
<i>Zelo pogoste:</i>	Vročica (pireksija)
<i>Pogoste:</i>	Rigor (otrplost), utrujenost
<i>Občasne:</i>	Občutek vročine, rdečina na mestu injiciranja, letargija, slabost, periferni edem, bolečina, edem vdolbinice, neprenašanje toplote, oslabelost
<u>Preiskave</u>	
<i>Pogoste:</i>	Izguba telesne teže, zvišana telesna temperatura
<i>Občasne:</i>	Zmanjšana vrednost krvnega albumina, zvišana vrednost klorida v krvi, zvišana vrednost sečnine v krvi, zmanjšana vrednost hematokrita, zmanjšana vrednost hemoglobina, manjša nasičenost s kisikom, manjša vrednost skupnih beljakovin
<u>Poškodbe zastrupitve in zapleti pri posegih</u>	
<i>Pogoste:</i>	Bolečina po posegu, abrazija
<i>Občasne:</i>	Mehurji, krvavitev po posegu

* glejte poglavje c.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Od hudih neželenih učinkov (HNU) v skupini bolnikov, ki so dobivali PhotoBarr PDT + OM, se je štelo, da jih je 44 (23,1%) nastalo kot posledica zdravljenja. Huda neželena reakcija (HNR), o kateri so najpogostejše poročali kot o posledici zdravljenja, je bila dehidracija (4%), ki je bila prisotna pri 5 bolnikih. Večina HNU so bile prebavne motnje (8% - 11 bolnikov), posebno slabost (3% - 4 bolniki), bruhanje (3% - 4 bolniki) in bolečine v zgornjem delu trebuha (2% - 2 bolnika).

Večina stenoz požiralnika, povezanih z zdravljenjem (ki vključuje zoženje in strikture požiralnika), o katerih so poročali v skupini, ki je dobivala PhotoBarr PDT + OM, je bila blagih do srednje hudih (92%). Vsi primeri striktur bi naj bili povezani z zdravljenjem, od tega je 1% veljal za hude.

Opažena je bila 12% pogostost pojavljanja striktur požiralnika v prvi fazi zdravljenja. Pogostost pojavljanja se je povečala na 32% po drugi fazi zdravljenja, zlasti v predelih, kjer se drugo zdravljenje prekriva s prvim, in se je zvečala na 10% pri tistih bolnikih, ki so bili deležni tretje faze zdravljenja. Večina teh pojavov je bila blage do zmerne stopnje in jih je bilo mogoče odpraviti v 1-2 razširitvah (dilatacijah). Osem odstotkov jih je bilo hudih in je bila zanje potrebna večkratna (6 - >10) razširitev. Uporaba steroidov ne more zmanjšati ali preprečiti nastajanja stenoz.

4.9 Preveliko odmerjanje

PhotoBarr

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju PhotoBarra. Priporočeni odmerek zdravila 2 mg/kg, namesto priporočenega enkratnega odmerka, dan dvakrat (10 bolnikom) v razmaku dveh dni, in trikrat 2 mg/kg (1 bolniku) v času dveh tednov, so bolniki prenašali brez opaznih neželenih učinkov. Ni znanih učinkov prevelikega odmerjanja na trajanje občutljivosti na svetlobo. Lasersko zdravljenje se ne sme uporabiti, če je bil dan prevelik odmerek PhotoBarra. V primeru dajanja prevelikih odmerkov, si morajo bolniki za 90 dni zaščititi oči in kožo pred neposredno sončno svetlobo ali močno zunanjo svetlobo. V tem času je treba na bolnikih opraviti preskus glede rezidualne občutljivosti na svetlobo (glejte poglavje 4.4).

Porfimer-natrij ni primeren za dializo.

Laserska svetloba

Odmerki (laserske) svetlobe, ki so enaki dvakratnim ali trikratnim priporočenim odmerkom, so bili uporabljeni pri maloštevilnih bolnikih s površinskimi endobronhialnimi tumorji. Pri enem bolniku se je pojavila smrtno nevarna dispneja, pri drugih pa ni bilo večjih težav. Po prevelikem odmerku svetlobe se lahko pričakuje povečano število simptomov in poškodba zdravega tkiva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Senzibilizatorji, ki se uporabljajo za fotodinamično/obsevalno zdravljenje, oznaka ATC: L01XD01

Mehanizem delovanja

Porfimer-natrij je mešanica enot porfirina, ki se med seboj vežejo v verigah po dve do osem enot. Citotoksični učinki porfimer-natrija so blagi in odvisni od kisika. Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom je 2-stopenjski proces. Prva stopnja je intravensko injiciranje PhotoBarr. Očistek v različnih tkivih se pojavi po 40-72 urah, vendar pa porfimer-natrij dalj časa ostane v tumorjih, koži in organih retikuloendotelijskega sistema (vključno z jetri in vranico). Osvetlitev ciljnega področja z lasersko svetlobo valovne dolžine 630 nm predstavlja drugo fazo zdravljenja. Selektivnost tumorjev in displastičnega tkiva pri zdravljenju lahko delno nastane s pomočjo selektivnega zadrževanja porfimer-natrija, v glavnem pa s pomočjo selektivnega oddajanja svetlobe. Okvara celic, ki jo povzroči porfimer-natrij PDT, je posledica širjenja reakcij prostih radikalov. Nastajanje radikalov se lahko pojavi po tem, ko porfimer-natrij absorbira svetlobo, da nastane povečano stanje porfirina. Sučni prenos od PhotoBarra do molekulskega kisika lahko nato proizvede kisik singlet. Zaradi poznejših reakcij prostih radikalov lahko nastanejo superoksid in radikali hidroksila. Uničenje tumorskih celic prav tako nastopi s pomočjo ishemične nekroze, ki nastane kot posledica žilne okluzije, za katero se zdi, da jo delno povzroči sproščanje tromboksana A_2 . Lasersko zdravljenje ima za posledico fotokemični, ne pa tudi toplotnega učinka. Nekrotična reakcija in z njo povezana vnetna reakcija nastaneta več dni.

Klinična učinkovitost

V nadzorovanem kliničnem preskušanju so primerjali skupino bolnikov, zdravljenih s PhotoBarrom PDT + OM (omeprazol), s skupino bolnikov (n=183), ki so dobivali samo OM (n=70). Bolniki, primerni za to raziskavo, so morali imeti z biopsijo potrjeno HGD v Barrettovem požiralniku (BP). Bolnike so izključili iz raziskave, če so imeli invazivni rak požiralnika, rak v anamnezi, razen kožnega raka, ki ni bil melanom, ali če so poprej dobili PDT v požiralnik. Drugi kriteriji za izločitev so bili bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z omeprazolom kontraindicirano.

Bolniki, ki so bili naključno izbrani za zdravljenje s PDT, so dobivali PhotoBarr v odmerku 2 mg/kg telesne mase s počasno intravensko injekcijo v času 3 do 5 minut. Po injiciranju PhotoBarra je sledilo

eno do 2 zdravljenji z lasersko svetlobo. Prvo zdravljenje z lasersko svetlobo je potekalo 40-50 ur po injiciranju, drugo, če je bilo potrebno, pa 96-120 ur po injiciranju. Sočasna uporaba omeprazola (20 mg dvakrat na dan) se je začela najmanj 2 dni pred injiciranjem PhotoBarra. Bolniki, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je dobivala samo OM, so dobili 20 mg omeprazola peroralno dvakrat na dan v času raziskave.

Pri bolnikih so opravili kontrolne preglede vsake 3 mesece, dokler niso bili rezultati endoskopske biopsije 4 zaporednih četrletnih kontrolnih pregledov negativni za HGD, nato pa dvakrat letno, dokler ni zadnji bolnik, vključen v raziskavo, zaključil najmanj 24-mesečnega obdobja kontrolnih ocen po naključni izbiri (randomizaciji).

PhotoBarr PDT + OM je učinkovito odpravil HGD pri bolnikih z BP. V končni analizi, opravljeni po najmanj 24-mesečnem obdobju spremljanja in izvajanja kontrolnih pregledov, je statistično pomemben odstotek bolnikov (77%) v skupini, ki je dobivala PhotoBarr PDT + OM, pokazal popolno ablacijo HGD v primerjavi z 39% bolnikov v skupini, zdravljeni samo z OM ($p < 0,0001$). Pri dvainširidesetih odstotkih bolnikov v skupini, ki je dobivala PDT + OM, je bil ploščatocelični epitelij normalen, medtem ko je bilo pri 59% bolnikov opaziti odsotnost displazije v primerjavi s 7% ter 14% v skupini, ki je dobivala samo OM ($p < 0,0001$). Ti rezultati potrjujejo rezultate, opažene po najmanj 6-mesečnem kontrolnem pregledu, ki je pokazal ablacijo HGD pri 72% bolnikov v skupini, zdravljeni s PhotoBarrom PDT + OM, v primerjavi z 31% bolnikov v skupini, zdravljeni zgolj z OM. Pri enainštiridesetih odstotkih bolnikov je bil opažen normalni ploščatocelični epitelij, pri 49% pa odsotnost displazije.

Do konca najmanj dveletnega obdobja kontrolnih pregledov se je rak razvil pri 13% bolnikov v skupini, zdravljeni s PhotoBarrom PDT + OM, medtem ko je bilo v skupini, zdravljeni samo z OM, v populaciji bolnikov, ki so čakali na zdravljenje (ITT), 28% takih primerov. Odstotek bolnikov, pri katerih se je razvil rak, je bil v skupini, zdravljeni s PhotoBarrom PDT + OM, statistično pomembno nižji kot v skupini, zdravljeni zgolj z OM ($p = 0,0060$). Krivulje preživetja so pokazale, da so imeli do konca celotnega spremljevalnega obdobja bolniki v skupini, ki je dobivala PhotoBarr PDT + OM, 83% možnost, da ne zbolijo za rakom, v primerjavi s 63% možnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili samo z OM. Primerjava med krivuljama preživetja pri obeh zdravljenih skupinah z uporabo testa log rank je pokazala statistično pomembno razliko med krivuljama v obeh skupinah populacije ITT ($p = 0,0014$), kar kaže na pomemben zastoj v napredovanju raka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko porfimer-natrija so preučevali pri 12 bolnikih z endobronhialnim rakom in 23 zdravih osebah (11 moških in 12 ženskah), ki so prejeli 2 mg/kg porfimer-natrija s počasnim intravenskim injiciranjem. Krvne vzorce so dobili do 56 dni (bolniki) ali 36 dni (prostovoljci) po injiciranju.

Pri bolnikih je bila največja koncentracija v plazmi (C_{max}) takoj po injiciranju 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (C.V. 61%, razpon 39-222), pri prostovoljcih pa je bil C_{max} 40 $\mu\text{g/ml}$ in AUC_{inf} 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Porazdelitev

In vitro vezava porfimer-natrija na človeške beljakovine v serumu je približno 90% in ni odvisna od koncentracije od 20 do 100 $\mu\text{g/ml}$.

Izločanje

Porfimer-natrij se pri bolnikih počasi izčisti iz telesa, pri čemer je CL_T 0,859 ml/h/kg (C.V. 53%). Razgradnja v serumu je bila bieksponenčna, s počasno fazo porazdelitve ter zelo dolgo fazo izločanja, ki se je začela približno 24 ur po injiciranju. Srednja razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je bila pri bolnikih 21,5 dni (CV 26%, razpon 264-672) in pri prostovoljcih 17 dni.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv ledvične in jetrne okvare na izpostavljenost porfimer-natriju ni bil ocenjen (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Spol ni imel nobenega vpliva na farmakokinetične parametre, razen na t_{max} , ki je bil približno 1,5 ure pri ženskah in 0,17 ur pri moških. V času načrtovane fotoaktivacije 40-50 ur po injiciranju so bili farmakokinetični profili porfimer-natrija pri moških in ženskah zelo podobni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Porfimer-natrij ni bil mutagen v običajnih raziskavah genotoksičnosti v odsotnosti svetlobe. Pri aktiviranju svetlobe je bil porfimer-natrij mutagen v nekaterih *in vitro* preskusih.

Raziskave toksičnosti na reprodukcijo so bile nezadostne, da bi podpirale varnost porfimer-natrija med nosečnostjo, ker ni bila uporabljena aktivacija svetlobe. V teh raziskavah je nastala toksičnost za zarodek, ne pa tudi teratogenost, pri podganah in kuncih le pri ocenjenih intravenskih odmerkih (večjih ali enakih 4 mg/kg) in pri klinični uporabi pri večji primerjani pogostosti (dnevno).

Predklinične študije kažejo, da se sestavine porfimer-natrija izločajo predvsem z blatom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH-vrednosti)

Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-vrednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek: 3 leta.

Po pripravi: uporabite takoj (v 3 urah).

Po pripravi je treba PhotoBarr takoj uporabiti (v 3 urah) in ga zaščititi pred svetlobo. Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazovali 3 ure pri 23°C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj uporabiti. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte zunaj dosega in pogleda otrok.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici in viali za oznako EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Vialo hranite v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

Pogoji shranjevanja pripravljenega zdravila so navedeni v razdelku 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 mg praška v viali (steklo hidrolitske skupine I, prostornina 7 ml) s sivim butilnim zamaškom.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodilo za pripravo zdravila

15 mg-vialo PhotoBarra je treba pripraviti s 6,6 ml 5% raztopine glukoze za injiciranje, katere rezultat je končna koncentracija porfimer-natrija v raztopini za injiciranje 2,5 mg/ml.

Ne uporabljajte drugih razredčil. Ne mešajte PhotoBarra z drugimi medicinskimi izdelki v isti raztopini.

Pripraviti je treba zadostno število vial PhotoBarra, da se bolniku zagotovi odmerek 2 mg/kg. Pri večini bolnikov (do 75 kg) zadostujeta dve viali PhotoBarra 75 mg. 15 mg-viala PhotoBarra se doda na vsakih dodatnih 7,5 kg telesne mase.

Razlitje in odstranjevanje

Razlit PhotoBarr obrišite z vlažno krpo. Pazite, da izdelek ne pride v stik s kožo in očmi, ker lahko pri izpostavljenosti svetlobi izzove preobčutljivostne reakcije; priporočljiva je uporaba gumnatih rokavic in zaščitite za oči.

PhotoBarr je namenjen za enkratno uporabo; neuporabljeno raztopino zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Nenamerna izpostavljenost zdravilu

PhotoBarr ni niti primarni okularni iritant niti primarni dermalni iritant. PhotoBarr lahko draži oči in/ali kožo na močni svetlobi, ker lahko povzroči fotosenzitivnost. Pomembno je, da se med pripravo in/ali uporabo izogibate stiku z očmi in kožo. Kot v primeru terapijskega prekomernega odmerka, je treba osebo, ki je bila izdelku izpostavljena nenamerno, zaščititi pred močno svetlobo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pinnacle Biologics B.V.
p/a Trust Company Amsterdam B.V.
Crystal Tower 21st Floor,
Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/04/272/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 25. marec 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 4. marec 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

PhotoBarr 75 mg prašek za raztopino za injiciranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 75 mg porfimer-natrija. Po pripravi vsebuje vsak ml raztopine 2,5 mg porfimer-natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Temno rdeč do rdečkastorjav liofiliziran prašek ali pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Fotodinamično zdravljenje (PDT, photodynamic therapy) s PhotoBarrom je indicirano v primeru odprave displazije visoke stopnje (HGD, 'high-grade dysplasia') pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom (BP).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom mora opraviti zdravnik, ki ima izkušnje z endoskopskimi laserskimi postopki oz. se lahko opravi le pod nadzorom takega zdravnika. Zdravilo dajemo le takrat, ko je na voljo material in osebje, izkušeno v ocenjevanju in zdravljenju anafilaksije.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek PhotoBarra je 2 mg/kg telesne mase.

Rekonstituirana raztopina PhotoBarra (ml) = $\frac{\text{bolnikova masa (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x bolnikova masa

Po pripravi je PhotoBarr temno rdeča do rdečkastorjava motna raztopina.

Uporabiti je dovoljeno le raztopino brez delcev in brez vidnih znakov kvarjenja.

Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom je dvostopenjski proces, ki zahteva uporabo tako zdravila kot svetlobe. En ciklus PDT se sestoji iz enega injiciranja PhotoBarra ter ene ali dveh aplikacij svetlobe.

V primeru trdovratne HGD je možno nadaljnje zdravljenje (do največ treh ciklusov, v razmaku najmanj 90 dni), da se poveča odstotek odzivov. To je treba pretehtati glede na povečano stopnjo nastanka strikture (glejte poglavje 4.8 ter poglavje 5.1).

Razvoj raka je bil povezan s številom opravljenih ciklusov PDT. Pri bolnikih, ki so prejeli samo eno epizodo PDT, je bilo tveganje razvoja raka večje kot pri bolnikih, ki so prejeli 2 ali 3 epizode PDT (50% proti 39 oz. 11%).

Postopek uporabe

Pred uporabo preberite navodila za pripravo, glejte poglavje 6.6

Zdravnike je treba usposobiti za uporabo PDT. Prva stopnja PDT je počasno intravensko injiciranje PhotoBarra. Druga stopnja zdravljenja je osvetlitev z lasersko svetlobo 40-50 ur po injiciranju PhotoBarra. Bolniki lahko prejmejo drugi odmerek laserske svetlobe 96-120 ur po dajanju zdravila.

Približno 40-50 ur po dajanju PhotoBarra je potrebna osvetlitev z difuzorjem z optičnimi vlakni, ki poteka skozi osrednji kanal balona za centriranje. Izbira kombinacije difuzorja z optičnimi vlakni/balona je odvisna od dolžine požiralnika, ki jo je treba zdraviti (Preglednica 1).

Preglednica 1. Kombinacija difuzorja z optičnimi vlakni/balona^a

Dolžina sluznice zdravljenega Barrettovega požiralnika (cm)	Velikost difuzorja z optičnimi vlakni (cm)	Velikost odprtine za balon (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kadar je mogoče, mora segment BP, izbran za zdravljenje, vključevati poškodovane robove tkiv nekaj milimetrov na proksimalnih in distalnih koncih.

Odmerki svetlobe

Fotoaktivacija se nadzoruje s celotnim uporabljenim odmerkom svetlobe. Cilj je osvetliti in zdraviti vsa področja HGD ter celotno dolžino BP. Uporabljeni odmerek svetlobe je 130 joulov/cm (J/cm) dolžine difuzorja z uporabo balona za centriranje. Na podlagi predkliničnih raziskav se sprejemljiva jakost svetlobe za kombinacijo balona/difuzorja uvršča med 175 in 270 mW/cm difuzorja.

Da bi izračunali odmerek svetlobe, se za vse difuzorje z optičnimi vlakni uporablja naslednja posebna enačba za odmerjanje svetlobe:

$$\text{odmerek svetlobe (J/cm)} = \frac{\text{izhodna moč iz difuzorja (W)} \times \text{čas zdravljenja (sek)}}{\text{dolžina difuzorja (cm)}}$$

V preglednici 2 se nahajajo nastavitve, ki se morajo uporabljati za dajanje odmerka v najkrajšem času (jakost svetlobe 270 mW/cm). Po potrebi je dodana še druga možnost (jakost svetlobe 200 mW/cm) za prilagoditev laserjev s skupno zmogljivostjo, ki ne presega 2,5 W.

Preglednica 2. Izhodne moči difuzorjev z optičnimi vlakni in časi zdravljenja, potrebni za dajanje 130 J/cm dolžine difuzorja z uporabo balona za centriranje

Dolžina odprtine za balon (cm)	Dolžina difuzorja (cm)	Jakost svetlobe (mW/cm)	Zahtevana izhodna moč iz difuzorja ^a (W)	Čas zdravljenja (sek)	Čas zdravljenja (min:sek)
3	5	270	1.35	480	8:00
5	7	270	1.90	480	8:00
		200	1.40	650	10:50
7	9	270	2.44	480	8:00
		200	1.80	650	10:50

^a Izmerjeno s potopitvijo difuzorja v kiveto v merilniku jakosti in ob postopnem povečevanju moči laserja. Opomba: potrebna je največ 1,5-kratna zahtevana izhodna moč razpršitve laserske svetlobe iz difuzorja. Če se zahteva več kot toliko, je treba preveriti sistem.

Difuzorji s kratkimi optičnimi vlakni ($\leq 2,5$ cm) se uporabljajo za predhodno zdravljenje vozličkov pri dolžini difuzorja 50 J/cm pred rednim zdravljenjem z balonom pri prvem zdravljenju z lasersko svetlobo, ali za ponovno zdravljenje »izpuščenih« področij po prvem zdravljenju z lasersko svetlobo. Za to zdravljenje se uporablja difuzor z optičnimi vlakni brez balona ter moč svetlobe 400 mW/cm. V

Preglednici 3 so našete ustrezne izhodne moči difuzorjev z optičnimi vlakni ter časi zdravljenja pri uporabljeni jakosti svetlobe 400 mW/cm.

Preglednica 3. Difuzorji z majhno dolžino optičnih vlaken, ki se uporabljajo brez centrirnega balona za oddajanje 50 J/cm dolžine difuzorja pri jakosti svetlobe 400 mW/cm

Dolžina difuzorja (cm)	Zahtevana izhodna moč iz difuzorja ^a (W)	Čas zdravljenja (sek)	Čas zdravljenja (min:sek)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^aKot je bilo izmerjeno s potopitvijo difuzorja v kiveto v merilniku jakosti in ob postopnem povečevanju moči laserja. Opomba: Potrebna je največ 1,5-kratna zahtevana izhodna moč razpršitve svetlobe iz laserja. Če je potrebna večja moč, je treba preveriti sistem.

Prva uporaba svetlobe

Pri prvem zdravljenju s svetlobo se zdravi največ 7 cm sluznice Barrettovega požiralnika z uporabo primerne velikosti balona za centriranje in difuzorja z optičnimi vlakni (Preglednica 1). Kadar je možno, naj izbrani segment za prvo uporabo svetlobe zajema vsa področja HGD. Kadar je možno, naj izbrani segment BP za prve uporabe (laserske) svetlobe zajema tudi običajni, nekaj milimetrski rob tkiva na proksimalnih in distalnih koncih. Vozličje je treba predhodno zdraviti z odmerki svetlobe 50 J/cm dolžine difuzorja z difuzorjem s kratkimi ($\leq 2,5$ cm) optičnimi vlakni, nameščenim neposredno na vozličjih, čemur sledi standardna uporaba balona, kot je opisano zgoraj.

Ponovljena uporaba svetlobe

Prej zdravljenu segmentu se lahko doda druga uporaba laserske svetlobe, ki kaže »izpuščeno« področje (tj. področje, ki ne kaže zadostnega odziva sluznice pri uporabi $\leq 2,5$ cm difuzorja z kratkimi optičnimi vlakni pri odmerku svetlobe 50 J/cm dolžine difuzorja (glejte Preglednico 3). Način dajanja odmerkov je na kratko prikazan v Preglednici 4. Pri bolnikih z BP > 7 cm je treba preostalo nezdravljeno dolžino epitelijskega Barrettovega požiralnika zdraviti z drugim ciklusom PDT najmanj 90 dni kasneje.

Preglednica 4. Displazija visoke stopnje v Barrettovem požiralniku ≤ 7 cm

Postopek	Zaporedni dan poteka raziskave	Naprave za oddajanje svetlobe	Cilj zdravljenja
Injiciranje PhotoBarra ^a	1. dan	--	Absorpcija v foto-senzibilizatorju
Uporaba laserske svetlobe	3. dan ^a	3, 5 ali 7 cm balon (130 J/cm)	Fotoaktivacija
Uporaba laserske svetlobe	5. dan	Difuzor s kratkimi ($\leq 2,5$ cm) optičnimi vlakni (50 J/cm)	Samo zdravljenje »izpuščenih« področij

^aPri posameznih vozličjih uporabimo začetni odmerek svetlobe 50 J/cm (pri difuzorju s kratkimi vlakni) pred uporabo svetlobe iz balona.

Bolniki lahko dobijo drugo epizodo PDT najmanj 90 dni po začetnem zdravljenju; predhodno zdravljeni del, ki še vedno kaže HGD, ali novi del lahko prejme do tri epizode PDT (vsako injekcijo posebej čez najmanj 90 dni), če je bila dolžina začetnega segmenta Barrettovega požiralnika >7 cm. Tako preostali kot dodatni segmenti, se lahko zdravijo s svetlobo v času istih obiskov, če celotna dolžina segmentov, zdravljenih s kombinacijo balona/difuzorja, ni večja od 7 cm. V primeru

predhodno zdravljenega segmenta požiralnika, kadar ni bil dovolj ozdravljen, in/ali če histološka ocena opravljenih biopsij ni jasna, se lahko naslednja epizoda PDT prestavi še za 1-2 meseca.

Odločilna je posebna skrb za zagotavljanje točnega odmerjanja PhotoBarra in/ali odmerka svetlobe, ker lahko napačen izračun bodisi medicinskega izdelka bodisi odmerka svetlobe povzroči manj učinkovito zdravljenje ali škodljivi učinek za bolnika. Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom naj uporabijo le zdravniki, ki so usposobljeni za endoskopsko uporabo PDT in le v tistih ustanovah, ki so primerno opremljene za ta postopek.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Uporabe zdravila PhotoBarr pri otrocih, mlajših od 18 let, ni mogoče priporočiti zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini.

Starejši bolniki (> 65 let starosti)

Odmerka ni treba prilagoditi starosti bolnika.

Okvara ledvic

Vpliv ledvične okvare na izpostavljenost PhotoBarru ni bil ocenjen (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Vpliv jetrne okvare na izpostavljenost porfimer-natriju ni bil ocenjen (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge porfirine ali katero koli pomožno snov.
- Porfirija.
- Huda ledvična in/ali jetrna okvara.
- Varice požiralnika ali želodeca ali bolniki z razjedami požiralnika premera >1 cm.
- Fistule sapnika in požiralnika ali fistule bronhijev in požiralnika.
- Sum za razjedo velikih krvnih žil zaradi nevarnosti masivne, potencialno usodne krvavitve.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost in predvsem varnost PDT s PhotoBarrom ni bila ugotovljena pri bolnikih s kontraindikacijami ali pri tistih, ki niso primerni za ezofagektomijo. Fotodinamično zdravljenje s PhotoBarrom smo preučevali izključno pri bolnikih, ki ne trpijo zaradi hudih bolezenskih stanj, kot so kongestivna srčna odpoved v napredovali fazi ali hude pljučne bolezni, ki bi lahko vplivale na primernost bolnikov za kirurške posege.

V kliničnih preskušanjih PhotoBarra je bila PDT preizkušena le pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z ablativnim zdravljenjem sluznice. Varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z neuspehim zdravljenjem z lokalno ablativno terapijo sluznice nismo ocenjevali.

Starejši

Bolniki, starejši od 75 let, so morda bolj ogroženi, kar zadeva neželene učinke, povezane z dihanjem, kot so plevralni izliv in dispneja.

Bolezni srca in pljuč

Bolnike z boleznijo pljuč ali srca ali s tovrstno boleznijo v anamnezi je treba previdno zdraviti. Pri teh bolnikih je lahko tveganje za nastanek neželenih pojavov, povezanih z boleznimi srca in pljuč, kot so motnje srčnega ritma, angina pectoris, dispneja, kašelj, plevralni izliv, faringitis, atelektaza ter pojavi, kot so dehidracija (glejte tudi poglavje 4.8), večje.

Občutljivost na svetlobo

Vsi bolniki, ki dobivajo PhotoBarr, so občutljivi na svetlobo in morajo upoštevati posebna opozorila, da se izognejo izpostavljenosti kože in oči neposredni sončni svetlobi ali močni notranji svetlobi (svetilke za opazovanje, vključno z zobozdravstvenimi svetilkami, lučmi v operacijskih dvoranah, nezasenčenimi žarnicami v neposredni bližini, neonskimi lučmi itd.), najmanj 90 dni po zdravljenju, ker lahko nekateri bolniki ostanejo občutljivi na svetlobo še do 90 dni ali več. V tem času morajo bolniki nositi temna očala s povprečno prepustnostjo bele svetlobe <4% na prostem. Občutljivost na svetlobo je posledica preostalih fotoaktivnih snovi, ki bodo prisotne na vseh delih kože. Izpostavljenost kože okoliški svetlobi na prostem je vsekakor koristna, ker se preostanek medicinskega izdelka postopno deaktivira s pomočjo fotobelilne reakcije. Zato v tem času bolniki ne smejo ostati v zatemnjenem prostoru, treba pa jih je tudi spodbujati, da izpostavljajo kožo okoliški svetlobi v prostoru. Stopnja občutljivosti na svetlobo se spreminja glede na različne dele telesa, odvisno od stopnje predhodne izpostavljenosti svetlobi. Pred izpostavitvijo katerega koli dela kože neposredni sončni svetlobi ali močni svetlobi v prostoru, mora bolnik preizkusiti rezidualno občutljivost na svetlobo. Majhen predel kože je treba izpostaviti sončni svetlobi za 10 minut. Tkivo v okolici oči je morda bolj občutljivo, zato ni priporočljivo, da se za preskušanje uporablja obraz. Če ni fotosenzitivne reakcije v 24 urah (rdečina, edem, mehurčki), lahko bolnik postopoma spet začne opravljati običajna opravila na prostem, pri čemer naj bo v začetku previden, postopoma pa si lahko dovoli čedalje večjo izpostavljenost. Če se pri omejenem kožnem preskusu pojavi kakšna fotosenzitivna reakcija, mora biti bolnik previden še naslednja 2 tedna pred ponovnim preskušanjem. Če bolniki potujejo v drugo geografsko območje, kjer je veliko sončne svetlobe, morajo ponovno preizkusiti svojo stopnjo občutljivosti na svetlobo. Običajni faktorji zaščite pred UV-žarki (ultravijoličnim sevanjem) so brez učinka pri zaščiti pred fotosenzitivnimi reakcijami, ker fotoaktivacijo povzroča vidna svetloba.

Okvara jeter

Na razplogo ni nobenih farmakokinetičnih podatkov in podatkov o varnosti za bolnike z okvaro jeter. Na osnovi dokazov za v prvi vrsti jetrno/žolčno izločanje fotoaktivnih spojin lahko zaključimo, da bosta resnost fototoksičnih reakcij in trajanje občutljivosti za svetlobo pri bolnikih s kakršno koli stopnjo okvare jeter lahko povečana. PhotoBarr je kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je treba jasno razložiti, da je lahko obdobje, v katerem so potrebni previdnostni ukrepi, opisani v nadaljevanju, daljše od 90 dni.

Občutljivost oči

Bolnikom je treba svetovati, da se posvetujejo z oftalmologom, če opazijo kakršne koli spremembe vida po zdravljenju s PhotoBarrom PDT.

Preobčutljivost

Poročali so o akutnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo. V primeru alergijske reakcije je treba ustrezno ukrepati (standardna oskrba) in zdravljenje PDT se ne sme ponoviti. Zdravilo dajemo le takrat, ko sta na voljo material in osebje, izkušeno v ocenjevanju in zdravljenju anafilaksije.

Nekardiogena prsna bolečina

Posledica zdravljenja s PDT je, da se lahko bolniki pritožujejo nad bolečino v prsih pod grodnico zaradi vnetnih reakcij v področju zdravljenja. Tovrstna bolečina je lahko dovolj močna, da upraviči kratkotrajno predpisovanje opiatnih analgetikov.

Stenoza požiralnika

Izoginiti se je treba profilaktični uporabi kortikosteroidov, da bi zmanjšali nastanek strikture med zdravljenjem s PDT, ker se je izkazalo, da njegova uporaba ni zmanjšala in da lahko celo poslabša nastanek zoženja.

Prehrana pri bolnikih

PhotoBarr PDT redno povzroča disfagijo, odinofagijo, slabost in bruhanje. Zato je treba bolnikom svetovati, da uživajo tekočo hrano v prvih dneh (do 4 tedne) po uporabi laserske svetlobe. Če postane zaužitje hrane in/ali pijače nemogoče, ali če se bruhanje ponavlja, je treba bolnikom svetovati, da pridejo nazaj na kliniko zaradi ocene in da po potrebi dobijo tekočino intravensko.

Uporaba pred ali po radioterapiji

Če naj se PDT uporablja pred ali po radioterapiji, je potrebno dovolj časa med zdravljenji, da se zagotovi, da se je vnetna reakcija, ki jo je povzročilo prvo zdravljenje, umirila pred začetkom drugega zdravljenja.

Tromboembolija

Pojavi se lahko povečano tveganje tromboembolije, še posebej pri bolnikih z dolgotrajno imobilizacijo, po večji operaciji in pri ostalih faktorjih tveganja za tromboembolijo.

Spremljanje postopka

Podatki o dolgotrajnem učinku PhotoBarra (več kot dve leti) trenutno niso na voljo. Poleg tega se morajo lečeči zdravniki zavedati možnosti bujnega razraščanja ploščatega epitelija in nevarnosti, da spregledajo raka.

Zato je treba nadaljevati z ustreznim in strogim nadzorom navkljub morebitni endoskopski delni ali popolni obnovi normalne sluznice ploščatega epitelija.

V kliničnih raziskavah s PhotoBarrom je bil opravljen spremljevalni kontrolni pregled vsake tri mesece ali celo vsakih šest mesecev po tem, ko rezultati štirih zaporednih biopsij niso več pokazali visoke stopnje displazije (glejte poglavje 5.1).

Upoštevati je treba razpoložljivo zdravljenje in navodila za spremljanje bolnika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso bile opravljene nobene predpisane raziskave o medsebojnem delovanju s PhotoBarrom, ki bi preučevale farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili.

Raziskava, ki je preučevala farmakodinamične interakcije, je pokazala, da lahko uporaba kortikosteroidov, ki se dajejo pred PDT ali sočasno z njim, da bi zmanjšali nastanek zoženja, zmanjša varnost zdravljenja.

Možno je, da sočasna uporaba drugih snovi, ki povečujejo občutljivost za svetlobo (npr. tetraciklinov, sulfonamidov, fenotiazinov, hipoglikemičnih pripravkov sulfoniluree, tiazidnih diuretikov, grizeofulvina ter fluorokinolonov) lahko poveča fotosenzitivno reakcijo.

PhotoBarr PDT povzroči neposredno škodo v celici s tem, da sproži radikalne verižne reakcije, ki poškodujejo membrane in mitohondrije v celicah. Tudi poškodba tkiva je posledica ishemije, ki nastane ob vazokonstrikciji, aktivaciji in agregaciji ter strjevanju trombocitov. Raziskave na živalih ter raziskave celične kulture so pokazale, da lahko številne aktivne snovi vplivajo na učinke PDT, katerih možni primeri so opisani spodaj. Podatkov pri ljudeh, ki bi podprli ali ovrgli te možnosti, ni na voljo.

Od snovi, ki udušijo aktivne vrste kisika, ali sproščajo radikale, kot so dimetilsulfoksid, b-karoten, etanol, format in manitol, bi pričakovali, da zmanjšajo delovanje PDT. Predklinični podatki prav tako kažejo na ishemijo tkiva, alopurinol, blokatorji kalcijevih kanalčkov in nekateri zaviralci sinteze prostaglandina pa bi lahko vplivali na zdravljenje s PhotoBarrom PDT. Medicinski izdelki, ki zmanjšujejo strjevanje krvi, vazokonstrikcijo ali agregacijo trombocitov, npr. inhibitorji tromboksana A_2 , bi lahko zmanjšali učinkovitost PDT.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o izpostavljenosti nosečnic porfimer-natriju ni na voljo. Študije na živalih ne zadoščajo, kar zadeva vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod in razvoj otroka po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za zdravje ljudi ni znano. Porfimer-natrij se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo pred zdravljenjem, med njim in najmanj 90 dni po zaključku zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se porfimer-natrij izloča v materino mleko. Pri podganah je porfimer-natrij prehajal v materino mleko. Pred začetkom zdravljenja je treba prenehati dojit.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Za postopek s PDT je morda potrebna sedacija, zato je potrebna previdnost. Bolniki ne smejo upravljati vozil ali strojev po zdravljenju s svetlobo, če so bili pri postopku sedirani.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Vsi bolniki, ki dobivajo PhotoBarr, so občutljivi na svetlobo in morajo upoštevati previdnostne ukrepe, da se izognejo sončni svetlobi in močni notranji svetlobi (glejte poglavje 4.4). V odprti farmakokinetični raziskavi je imelo vseh 24 zdravih prostovoljcev preobčutljivostne reakcije na svetlobo, za katere je bil značilen eritematozni izpuščaj in edem blage do zmerno stopnje. Preobčutljivostne reakcije na svetlobo so se pojavile najprej na obrazu, rokah in v predelu vratu, tj. na področjih kože, ki so najbolj občutljiva za naključno izpostavljenost sončni svetlobi. O drugih manj pogostih kožnih pojavih so poročali na področjih, kjer so se pojavile preobčutljivostne reakcije, kot so večja poraščenost, obarvanje kože, vozlički v koži, nagubanje kože in krhkost kože. Te pojave lahko pripišemo stanju psevdoporfirije (trenutna kožna porfirija, ki nastane zaradi zavrtila). Pogostost in vrsta preobčutljivostnih reakcij na svetlobo, ki so nastale v tej raziskavi, niso take kot so pojavi, opaženi v prejšnjih kliničnih raziskavah pri rakavih bolnikih (približno 20%), ali pojavi, o katerih so spontano poročali v zvezi s komercialno uporabo PhotoBarra (< 20%). Možno je, da daljša izpostavljenost svetlobi na oddelku za klinične raziskave ali naključna izpostavljenost sončni svetlobi po sprostitev povzroči večjo pogostost fotosenzitivnih reakcij. Aktivnejši način življenja zdravih in sorazmerno mladih bolnikov v primerjavi z rakavimi bolniki je morda dejavnik, ki prispeva k omenjenim fotosenzitivnim reakcijam.

Zdravljenje bolnikov s PhotoBarrom PDT in omeprazolom (PDT + OM) so primerjali s skupino bolnikov, zdravljenih samo z omeprazolom (samo OM) pri BP s HGD v nadzorovanem kliničnem preskušanju. V skupini, zdravljeni s PDT + OM, je bilo 133 bolnikov. Najpogostejši opaženi neželeni učinki so bile preobčutljivostne reakcije na svetlobo (69%), ezofagealna stenoza (40%), bruhanje (32%), bolečina v prsih, ki ni povezana s srcem/ki nima izvora v srcu (20%), pireksija (20%), disfagija (19%), zaprtje (13%), dehidracija (12%) in slabost (11%). Večina teh opaženih neželenih učinkov je bila blagih do zmerno hudih.

b. Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so naštetih spodaj v Preglednici 5 glede na vrsto organskega sistema in njihovo pogostost. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti (>1/10); pogosti (>1/100, <1/10); občasni (>1/1000, <1/100); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5. Povzetek neželenih učinkov s pofrimer-natrijem

<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	
Občasne:	Bronhitis, glivične okužbe nohtov, sinuzitis, infekcije kože
Neznana:	Pljučnica
<u>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</u>	
Občasne:	Bazalni celični karcinom, lentigo
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
Občasne:	Levkocitoza
Neznana:	Anemija
<u>Bolezni imunskega sistema</u>	
Neznana:	Preobčutljivost
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
Zelo pogoste:	Dehidracija*
Pogoste:	Zmanjšanje teka, elektrolitsko neravnovesje
Občasne:	Hipokaliemija
<u>Psihiatrične motnje</u>	
Pogoste:	Anksioznost, nespečnost
Občasne:	Nemir
<u>Bolezni živčevja</u>	
Pogoste:	Glavobol, parestezija, motnje okusa
Občasne:	Omotica, hipoestezija, tremor
<u>Očesne bolezni</u>	
Občasne:	Draženje oči, očesni edem
Neznana:	Očesna mrena
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>	
Občasne:	Gluhotata, tinitus, poslabšanje tinitusa
<u>Srčne bolezni</u>	
Pogoste:	Tahikardija, bolečine v prsih
Občasne:	Angina pectoris, atrijska fibrilacija, atrijska undulacija, pritisk v prsih
<u>Žilne bolezni</u>	
Občasne:	Zvišan krvni tlak (hipertenzija), krvavitev, vročinski oblivi, znižan krvni tlak (hipotenzija), ortostatska hipotenzija
Neznana:	Embolizem, venska tromboza, flebitis
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	
Pogoste:	Plevuralni izliv, faringitis, atelektaza, dispneja
Občasne:	Dusenje, oteženo dihanje po naporu, hemoptiza, hipoksija, nazalna kongestija, aspiracijska pljučnica, produktivni kašelj, respiratorna depresija, kongestija dihalnih poti, piskajoče dihanje
<u>Bolezni prebavil</u>	
Zelo pogoste:	Pridobljena ezofagealna stenoza*, bruhanje*, disfagija, zaprtje, slabost*.
Pogoste:	Kolcanje, odinofagija, diareja, dispepsija, razjeda požiralnika, bolečine v zgornjem delu trebuha*, bolečine v trebuhu, hematemeza, bolečina v požiralniku, kolcanje, melena, bolezen požiralnika, bljuvanje hrane, trd trebuh, krč požiralnika, vnetje požiralnika (ezofagitis).
Občasne:	Mehko blato, ulcerativni ezofagitis, bolečine v trebuhu, abdominalno napenjanje, bolečine s spodnjem delu trebuha, pridobljena pilorična stenoza, razpokane ustnice, kolitis, napenjanje v črevesju, gastritis, gastro-intestinalna krvavitev, halitoza, krvavitev v požiralniku, perforacija požiralnika.
Neznana:	Traheoezofagealna fistula, gastrointestinalna nekroza

<u>Bolezni kože in podkožja</u>	
<i>Zelo pogoste:</i>	Fotosenzitivna reakcija
<i>Pogoste:</i>	Pruritus, kožni izpuščaj, krhkost kože, obarvanje kože, razjeda na koži, eksfoliativni dermatitis, suha koža, kožni izpuščaj, makulo-papulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, brazgotina, hiperpigmentacija kože, razjeda na koži, živčni vozlički na koži, urtikarija.
<i>Občasne:</i>	Mrzel pot, dermatitis, neobičajna poraščenost, večje nagnjenje k podplutbam, keloidna brazgotina, nočno potenje, izpuščaj, ki nastane kot posledica izpostavljenosti svetlobi, makularni izpuščaj, luskasti izpuščaj, krastavost, boleča brazgotina, vitiligo.
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	
<i>Pogoste:</i>	Bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah
<i>Občasne:</i>	Kontraktura sklepa, zmanjšani obseg gibljivosti sklepa, mišično-kostna bolečina v prsih, plantarni fascitis
<u>Bolezni sečil:</u>	
<i>Občasne:</i>	Zadrževanje urina
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>	
<i>Občasne:</i>	Ginekomastija
<u>Vrojene, dedne in genetske okvare</u>	
<i>Občasne:</i>	Obarvano materino znamenje
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	
<i>Zelo pogoste:</i>	Vročica (pireksija)
<i>Pogoste:</i>	Rigor (otrplost), utrujenost
<i>Občasne:</i>	Občutek vročine, rdečina na mestu injiciranja, letargija, slabost, periferni edem, bolečina, edem vdolbinice, neprenašanje toplote, oslabelost
<u>Preiskave</u>	
<i>Pogoste:</i>	Izguba telesne teže, zvišana telesna temperatura
<i>Občasne:</i>	Zmanjšana vrednost krvnega albumina, zvišana vrednost klorida v krvi, zvišana vrednost sečnine v krvi, zmanjšana vrednost hematokrita, zmanjšana vrednost hemoglobina, manjša nasičenost s kisikom, manjša vrednost skupnih beljakovin
<u>Poškodbe zastrupitve in zapleti pri posegih</u>	
<i>Pogoste:</i>	Bolečina po posegu, abrazija
<i>Občasne:</i>	Mehurji, krvavitev po posegu

* glejte poglavje c.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Od hudih neželenih učinkov (HNU) v skupini bolnikov, ki so dobivali PhotoBarr PDT + OM, se je štelo, da jih je 44 (23,1%) nastalo kot posledica zdravljenja. Huda neželena reakcija (HNR), o kateri so najpogostejše poročali kot o posledici zdravljenja, je bila dehidracija (4%), ki je bila prisotna pri 5 bolnikih. Večina HNU so bile prebavne motnje (8% – 11 bolnikov), posebno slabost (3% – 4 bolniki), bruhanje (3% – 4 bolniki) in bolečine v zgornjem delu trebuha (2% – 2 bolnika).

Večina stenoz požiralnika, povezanih z zdravljenjem (ki vključuje zoženje in strikture požiralnika), o katerih so poročali v skupini, ki je dobivala PhotoBarr PDT + OM, je bila blagih do srednje hudih (92%). Vsi primeri striktur bi naj bili povezani z zdravljenjem, od tega je 1% veljal za hude.

Opažena je bila 12% pogostost pojavljanja striktur požiralnika v prvi fazi zdravljenja. Pogostost pojavljanja se je povečala na 32% po drugi fazi zdravljenja, zlasti v predelih, kjer se drugo zdravljenje prekriva s prvim, in se je zvečala na 10% pri tistih bolnikih, ki so bili deležni tretje faze zdravljenja. Večina teh pojavov je bila blage do zmerne stopnje in jih je bilo mogoče odpraviti v 1-2 razširitvah (dilatacijah). Osem odstotkov jih je bilo hudih in je bila zanje potrebna večkratna (6 - >10) razširitev. Uporaba steroidov ne more zmanjšati ali preprečiti nastajanja stenoze.

4.9 Preveliko odmerjanje

PhotoBarr

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju PhotoBarra. Priporočeni odmerek zdravila 2 mg/kg, namesto priporočenega enkratnega odmerka, dan dvakrat (10 bolnikom) v razmaku dveh dni, in trikrat 2 mg/kg, dane (1 bolniku) v času dveh tednov, so bolniki prenašali brez opaznih neželenih učinkov. Ni znanih učinkov prevelikega odmerjanja na trajanje občutljivosti na svetlobo. Lasersko zdravljenje se ne sme uporabiti, če je bil dan prevelik odmerek PhotoBarra. V primeru dajanja prevelikih odmerkov, si morajo bolniki za 90 dni zaščititi oči in kožo pred neposredno sončno svetlobo ali močno zunanjo svetlobo. V tem času je treba na bolnikih opraviti preskus glede rezidualne občutljivosti na svetlobo (glejte poglavje 4.4). Porfimer-natrij ni primeren za dializo.

Laserska svetloba

Odmerki (laserske) svetlobe, ki so enaki dvakratnim ali trikratnim priporočenim odmerkom, so bili uporabljeni pri maloštevilnih bolnikih s površinskimi endobronhialnimi tumorji. Pri enem bolniku se je pojavila smrtno nevarna dispneja, pri drugih pa ni bilo večjih težav. Po prevelikem odmerku svetlobe se lahko pričakuje povečano število simptomov in poškodba zdravega tkiva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Senzibilizatorji, ki se uporabljajo za fotodinamično/obsevalno zdravljenje, oznaka ATC: L01X D01

Mehanizem delovanja

Porfimer-natrij je mešanica enot porfirina, ki se med seboj vežejo v verigah po dve do osem enot. Citotoksični učinki PhotoBarra so blagi in odvisni od kisika. Fotodinamično zdravljenje s porfimer-natrijem je 2-stopenjski proces. Prva stopnja je intravensko injiciranje PhotoBarra. Očistek v različnih tkivih se pojavi po 40-72 urah, vendar pa porfimer-natrij dalj časa ostane v tumorjih, koži in organih retikuloendotelijskega sistema (vključno z jetri in vranico). Osvetlitev ciljnega področja z lasersko svetlobo valovne dolžine 630 nm predstavlja drugo fazo zdravljenja. Selektivnost tumorjev in displastičnega tkiva pri zdravljenju lahko delno nastane s pomočjo selektivnega zadrževanja porfimer-natrija, v glavnem pa s pomočjo selektivnega oddajanja svetlobe. Okvara celic, ki jo povzroči porfimer-natrij PDT, je posledica širjenja reakcij prostih radikalov. Nastajanje radikalov se lahko pojavi po tem, ko porfimer-natrij absorbira svetlobo, da nastane povečano stanje porfirina. Sučni prenos od porfimer-natrija do molekulskega kisika lahko nato proizvede kisik singlet. Zaradi poznejših reakcij prostih radikalov lahko nastanejo superoksid in radikali hidroksila. Uničenje tumorskih celic prav tako nastopi s pomočjo ishemične nekroze, ki nastane kot posledica žilne okluzije, za katero se zdi, da jo delno povzroči sproščanje tromboksana A₂. Lasersko zdravljenje ima za posledico fotokemični, ne pa tudi toplotnega učinka. Nekrotična reakcija in z njo povezana vnetna reakcija nastajata več dni.

Klinična učinkovitost

V nadzorovanem kliničnem preskušanju so primerjali skupino bolnikov (n=183), zdravljenih s PhotoBarrom PDT + OM (omeprazol), s skupino bolnikov (n=70), ki so dobivali samo OM. Bolniki, primerni za to raziskavo, so morali imeti z biopsijo potrjeno HGD v Barrettovem požiralniku (BP). Bolnike so izključili iz raziskave, če so imeli invazivni rak požiralnika, rak v anamnezi, razen kožnega raka, ki ni bil melanom, ali če so poprej dobili PDT v požiralnik. Drugi kriterij za izločitev so bili bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z omeprazolom kontraindicirano.

Bolniki, ki so bili naključno izbrani za zdravljenje s PDT, so dobivali PhotoBarr v odmerku 2 mg/kg telesne mase s počasno intravensko injekcijo v času 3 do 5 minut. Po injiciranju PhotoBarra je sledilo eno do 2 zdravljenji z lasersko svetlobo. Prvo zdravljenje z lasersko svetlobo je potekalo 40-50 ur po

injiciranju, drugo, če je bilo potrebno, pa 96-120 ur po injiciranju. Sočasna uporaba omeprazola (20 mg dvakrat na dan) se je začela najmanj 2 dni pred injiciranjem PhotoBarra. Bolniki, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je dobivala samo OM, so dobili 20 mg omeprazola peroralno dvakrat na dan v času raziskave.

Pri bolnikih so opravili kontrolne preglede vsake 3 mesece, dokler niso bili rezultati endoskopske biopsije 4 zaporednih četrletnih kontrolnih pregledov negativni za HGD, nato pa dvakrat letno, dokler ni zadnji bolnik, vključen v raziskavo, zaključil najmanj 24-mesečnega obdobja kontrolnih ocen po naključni izbiri (randomizaciji).

PhotoBarr PDT + OM je učinkovito odpravil HGD pri bolnikih z BP. V končni analizi, opravljeni v najmanj 24-mesečnem obdobju spremljanja in izvajanja kontrolnih pregledov, je statistično pomemben odstotek bolnikov (77%) v skupini, ki je dobivala PhotoBarr PDT + OM, pokazal popolno ablacijo HGD v primerjavi z 39% bolnikov v skupini, zdravljeni samo z OM ($p < 0,0001$). Pri dvainpetdesetih odstotkih bolnikov v skupini, ki je dobivala PDT + OM, je bil ploščatocelični epitelij normalen, medtem ko je bilo pri 59% bolnikov opaziti odsotnost displazije v primerjavi s 7% ter 14% v skupini, ki je dobivala samo OM ($p < 0,0001$). Ti rezultati potrjujejo rezultate, opažene po najmanj 6-mesečnem kontrolnem pregledu, ki je pokazal ablacijo HGD pri 72% bolnikov v skupini, zdravljeni s PhotoBarrom PDT + OM, v primerjavi z 31% bolnikov v skupini, zdravljeni zgolj z OM. Pri enainštiridesetih odstotkih bolnikov je bil opažen normalni ploščatocelični epitelij, pri 49% pa odsotnost displazije.

Do konca najmanj dveletnega obdobja kontrolnih pregledov se je rak razvil pri 13% bolnikov v skupini, zdravljeni s PhotoBarrom PDT + OM, medtem ko je bilo v skupini, zdravljeni samo z OM, v populaciji bolnikov, ki so čakali na zdravljenje (ITT), 28% takih primerov. Odstotek bolnikov, pri katerih se je razvil rak, je bil v skupini, zdravljeni s PhotoBarrom PDT + OM, statistično pomembno nižji kot v skupini, zdravljeni zgolj z OM ($p = 0,0060$). Krivulje preživetja so pokazale, da so imeli do konca celotnega spremljevalnega obdobja bolniki v skupini, ki je dobivala PhotoBarr PDT + OM, 83% možnost, da ne zbolijo za rakom, v primerjavi s 53% možnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili samo z OM. Primerjava med krivuljama preživetja pri dveh zdravljenih skupinah z uporabo testa log rank je pokazala statistično pomembno razliko med krivuljama v obeh skupinah populacije ITT ($p = 0,0014$), kar kaže na pomemben zastoj v napredovanju raka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko porfimer-natrija so preučevali pri 12 bolnikih z endobronhialnim rakom in 23 zdravih oseb (11 moških in 12 žensk), ki so prejeli 2 mg/kg porfimer-natrija s počasnim intravenskim injiciranjem. Krvne vzorce so dobili do 56 dni (bolniki) ali 36 dni (prostovoljci) po injiciranju.

Pri bolnikih je bila največja /koncentracija v plazmi (C_{max}) takoj po injiciranju 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (C.V. 61%, razpon 39-222), pri prostovoljcih pa je bil C_{max} 40 $\mu\text{g/ml}$ in AUC_{inf} 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Porazdelitev

In vitro vezava porfimer-natrija na človeške beljakovine v serumu je približno 90% in ni odvisna od koncentracije od 20 do 100 $\mu\text{g/ml}$.

Izločanje

Porfimer-natrij se pri bolnikih počasi izčisti iz telesa, pri čemer je CL_T 0,859 ml/h/kg (C.V. 53%). Razgradnja v serumu je bila bieksponenčna, s počasno fazo porazdelitve ter zelo dolgo fazo izločanja, ki se je začela približno 24 ur po injiciranju. Srednji razpolovni doba čas izločanja ($t_{1/2}$) je bil pri bolnikih 21,5 dni (CV 26%, razpon 264-672) in pri prostovoljcih 17 dni.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv ledvične in jetrne okvare na izpostavljenost porfimer-natriju ni bil ocenjen (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Spol ni imel nobenega vpliva na farmakokinetične parametre, razen na t_{max} , ki je bil približno 1,5 ure pri ženskah in 0,17 ur pri moških. V času načrtovane fotoaktivacije 40-50 ur po injiciranju so bili farmakokinetični profili porfimer-natrija pri moških in ženskah zelo podobni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Porfimer-natrij ni bil mutagen v običajnih raziskavah genotoksičnosti v odsotnosti svetlobe. Pri aktiviranju svetlobe je bil porfimer-natrij mutagen v nekaterih *in vitro* preskusih.

Raziskave toksičnosti na reprodukcijo so bile nezadostne, da bi podpirale varnost porfimer-natrija med nosečnostjo, ker ni bila uporabljena aktivacija svetlobe. V teh raziskavah je nastala toksičnost za zarodek, ne pa tudi teratogenost, pri podganah in kuncih le pri ocenjenih intravenskih odmerkih (večjih ali enakih 4 mg/kg) in pri klinični uporabi pri večji primerjani pogostosti (dnevno).

Predklinične raziskave študije kažejo, da se sestavine porfimer-natrija izločajo predvsem z blatom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH-vrednosti)

Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-vrednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek: 3 leta.

Po pripravi: uporabite takoj (v 3 urah).

Po pripravi je treba PhotoBarr takoj uporabiti (v 3 urah) in ga zaščititi pred svetlobo. Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazovali 3 ure pri 23°C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj uporabiti. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte zunaj dosega in pogleda otrok.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici in viali za oznako EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Vialo hranite v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

Pogoji shranjevanja pripravljenega zdravila so navedeni v razdelku 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

75 mg praška v viali (steklo hidrolitske skupine I, prostornina 40 ml) s sivim butilnim zamaškom.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodilo za pripravo zdravila

75 mg-vialo PhotoBarra je treba pripraviti z 31,8 ml 5% raztopine glukoze za injiciranje, katere rezultat je končna koncentracija porfimer-natrija v raztopini za injiciranje 2,5 mg/ml.

Ne uporabljajte drugih razredčil. Ne mešajte PhotoBarra z drugimi medicinskimi izdelki v isti raztopini.

Pripraviti je treba zadostno število vial PhotoBarra, da se bolniku zagotovi odmerek 2 mg/kg. Pri večini bolnikov (do 75 kg) zadostujeta dve viali PhotoBarra 75 mg. 15 mg-viala PhotoBarra se doda na vsakih dodatnih 7,5 kg telesne mase.

Razlitje in odstranjevanje

Razlit PhotoBarr obrišite z vlažno krpo. Pazite, da izdelek ne pride v stik s kožo in očmi, ker lahko pri izpostavljenosti svetlobi izzove preobčutljivostne reakcije; priporočljiva je uporaba gumijastih rokavic in zaščite za oči.

PhotoBarr je namenjen za enkratno uporabo; neuporabljeno raztopino zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Nenamerna izpostavljenost zdravilu

PhotoBarr ni niti primarni okularni iritant niti primarni dermalni iritant. PhotoBarr lahko draži oči in/ali kožo na močni svetlobi, ker lahko povzroči fotosenzitivnost. Pomembno je, da se med pripravo in/ali uporabo izogibate stiku z očmi in kožo. Kot v primeru terapevtskega prekomernega odmerka, je treba osebo, ki je bila izdelku izpostavljena nenamerno, zaščititi pred močno svetlobo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pinnacle Biologics B.V.
p/a Trust Company Amsterdam B.V.,
Crystal Tower 21st Floor,
Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/04/272/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 25. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 4. marec 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Francija

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzerek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

• POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora o podrobnostih glede izobraževalnega gradiva dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom in zagotoviti, da vsi zdravniki, ki bodo zdravilo lahko predpisovali, in drugo zdravstveno osebje oz. farmacevti, ki bodo delali z zdravilom, prejmejo naslednja gradiva:

- Navodila za zdravstveno osebje za pripravo zdravila in ravnanje z njim
- Predstavitveno izobraževalno gradivo
- Navodila za zdravstveno osebje za odmerjanje zdravila in spremljanje zdravljenja
- Bolnikova kontrolna izkaznica
- Navodila za bolnike

Naslednji *ključni elementi* morajo biti priloženi izobraževalnemu gradivu:

Navodila za zdravstveno osebje za pripravo zdravila in ravnanje z njim ter izobraževalno gradivo

- Izobraževalna orodja so namenjena zdravnikom za optimiziranje razmerja koristi in tveganj pri zdravljenju s porfirini.
- Bolnikov se NE sme zdraviti s porfirini, če:
 - o imajo resno okvaro jeter.
 - o če imajo odprtino (fistulo) med požiralnikom in dihalnimi potmi.
 - o če imajo razjedo (erozijo) velikih krvnih žil.
- Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost.
- Pred začetkom zdravljenja:
 - o Potrebno je preveriti bolnikov tip kože.
 - o Bolnike je potrebno seznaniti z daljšim razpolovnim časom porfirinov in o načinu aktiviranja porfirinov z osvetlitvijo.
 - o Bolniki se ne smejo izpostavljati svetlobi 60-90 dni po injiciranju.
 - o Vsi bolniki se morajo poučiti o tem, da UV-zaščita nima zaščitnega delovanja pri vidni svetlobi, s kakršno se porfirini aktivirajo.
 - o Bolniki morajo biti seznanjeni z možnimi nevarnostmi (fototip kože in okvare jeter).
 - o Bolnike je treba poučiti, da se v primeru, da se med ali po zdravljenju s porfirini pojavijo fotosenzitivne reakcije, posvetujejo z zdravnikom.

Navodila za zdravstveno osebje za odmerjanje zdravila in spremljanje zdravljenja

- Pomembno je natančno slediti korakom za pripravo in odmerjanje.
- Pomembno je, da je osvetlitev ustrezno odmerjena in da so nastavitve laserja pravilne.
- Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
- Zdravstveno osebje se mora zavedati možnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med ali kmalu po zdravljenju, ter kako ukrepati, če se neželeni učinki pojavijo.
- Bolnike je treba opozoriti na možnost dolgotrajnih neželenih učinkov, posebno preobčutljivosti na svetlobo, in poučiti, da v takih primerih poiščejo zdravstveno pomoč.
- V bolnikovo kontrolno izkaznico vnesite tip kože in datum injiciranja zdravila.

Bolnikova kontrolna izkaznica

- Bolnikom je treba pojasniti, da morajo to kartico pokazati svojim lečečim zdravnikom.
- Bolnike je potrebno poučiti o tem, da
 - o se PhotoBarr zadržuje v telesu 60-90 dni po injekciji.
 - o se PhotoBarr aktivira z vidno svetlobo.
 - o obstaja velika nevarnost, da se razvije preobčutljivost na svetlobo.
 - o se na izpostavljeni koži lahko pojavi rdečina, ki v večini primerov povzroča nelagodje in lahko napreduje v hudo preobčutljivost na svetlobo.
 - o običajna komercialna sredstva za zaščito pred soncem niso učinkovita v preprečevanju preobčutljivosti.
 - o se preobčutljivost na svetlobo lahko prepreči samo, če se bolnik izogiba neposredni izpostavljenosti svetlobi 90 dni po injiciranju PhotoBarra.
- Zdravljenja s PhotoBarrom ne smete prejemati, če imate hudo okvaro jeter (npr. cirozo).
- Opraviti morate pregled kožnega tipa.
- V bolnikovi izkaznici je predviden prostor, v katerega zdravnik vnese tip kože in datum injiciranja.

Navodila za bolnike

- Kratek opis in razlaga Barretovega požiralnika ter visoke stopnje displazije
- Kaj je fotodinamično zdravljenje
- Bolniki morajo zdravnika pred pričetkom zdravljenja obvestiti o morebitni hudi okvari jeter.
- Zdravilo PhotoBarr
 - o se v telesu zadržuje 60-90 dni po prejemu injekcije.
 - o se aktivira z vidno svetlobo.
 - o Obstaja velika nevarnost nastanka fotosenzitivnih reakcij (preobčutljivosti na svetlobo).
 - o Na izpostavljeni koži se lahko pojavi rdečina, ki v večini primerov povzroča nelagodje in se lahko razvije v hudo preobčutljivost na svetlobo.
 - o Običajna komercialna sredstva za zaščito pred soncem niso učinkovita v preprečevanju preobčutljivosti.
- Fotosenzitivne reakcije se lahko preprečijo samo, če se izognete izpostavljenosti kože in oči svetlobi v obdobju 90 dni po injekciji PhotoBarra.
- Pomembno je, da bolniki opozorijo zdravnika, če so bili po zdravljenju s PhotoBarrom izpostavljeni svetlobi.
- Bolniki morajo biti seznanjeni z možnimi neželenimi učinki.

- **DRUGI POGOJI**

Načrt upravljanja tveganja (RMP, risk management plan)

Imetnik dovoljenja za promet se zavezuje k izvajanju raziskav in drugih dejavnosti za spremljanje farmakovigilance, podrobno opredeljenih v načrtu farmakovigilance, kot narekuje različica RMP 2, predstavljena v modulu prijave v postopek za pridobivanje dovoljenja zdravila 1.8.2. in morebitnih dopolnilih RMP v skladu z navodili CHMP.

V skladu s smernicami Odbora za zdravila za humano medicino (CHMP) glede sistema upravljanja tveganja za uporabo zdravil za humano medicino, je potrebno posodobljen RPM priložiti sočasno z naslednjim rednim poročilom o varnosti zdravila (PSUR, periodic safety update report).

Poleg tega je treba posodobljen RPM oddati v naslednjih primerih:

- Če se ugotovijo novi podatki, ki vplivajo na trenutne varnostne lastnosti in zahteve, farmakovigilanco ali ukrepe za zmanjšanje tveganj.
- V roku 60 dni od doseganja pomembnega mejnika (na področju farmakovigilance ali zmanjševanja tveganj).
- Na zahtevo EMEA.

D O D A T E K III
OZNAČEVANJE IN NAVODILA ZA UPORABO

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Karton – 15 mg

1. IME ZDRAVILA

PhotoBarr 15 mg prašek za raztopino za injiciranje
Porfimer-natrij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 15 mg porfimer-natrija. Po pripravi vsebuje vsak ml raztopine 2,5 mg porfimer-natrija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-vrednosti).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje.
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo.
Pred uporabo natančno preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte zunaj dosega in pogleda otrok.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Vialo hranite v zunanji ovojni, da jo zaščitite pred svetlobo.
Po pripravi zaščitite zdravilo pred svetlobo in uporabite v 3 urah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pinnacle Biologics B.V.
p/a Trust Company Amsterdam B.V.

Crystal Tower 21st Floor,
Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/04/272/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Viala 15 mg - 7 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

PhotoBarr 15 mg prašek za raztopino za injiciranje
Porfimer-natrij
Za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

15 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Karton – 75 mg****1. IME ZDRAVILA**

PhotoBarr 75 mg prašek za raztopino za injiciranje
Porfimer-natrij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 75 mg porfimer-natrija. Po pripravi vsebuje vsak ml raztopine 2,5 mg porfimer-natrija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-vrednosti).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje.
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo.
Pred uporabo natančno preberite navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte zunaj dosega in pogleda otrok.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Vialo hranite v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.
Po pripravi zaščitite zdravilo pred svetlobo in uporabite v 3 urah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pinnacle Biologics B.V.
p/a Trust Company Amsterdam B.V.

Crystal Tower 21st Floor,
Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/04/272/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Viala 75 mg - 40 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

PhotoBarr 75 mg prašek za raztopino za injiciranje
Porfimer-natrij
Za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

75 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

PhotoBarr 15 mg prašek za raztopino za injiciranje Porfimer-natrij

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo PhotoBarr in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo PhotoBarr
3. Kako uporabljati zdravilo PhotoBarr
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PhotoBarr
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO PHOTOBARR IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

PhotoBarr je zdravilo, ki ga aktivira svetloba, in se uporablja za fotodinamično zdravljenje (PDT) (photodynamic therapy) v kombinaciji z rdečo nevročno lasersko svetlobo. PDT cilja in uničuje spremenjene celice.

PhotoBarr se uporablja za odpravo displazije (celice z netipičnimi spremembami, ki povečujejo tveganje za razvoj raka) visoke stopnje pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO PHOTOBARR

Ne uporabljajte PhotoBarra

- če ste alergični (preobčutljivi) na porfimer-natrij ali druge porfirine ali katero koli drugo sestavino PhotoBarra (našteti v poglavju 6, »Kaj vsebuje zdravilo PhotoBarr«),
- če imate porfirijo,
- če imate odprtino (fistulo) med požiralnikom in dihalnimi potmi,
- če imate varice v venah požiralnika ali razjedo (erozijo) drugih velikih krvnih žil,
- če imate razjedo v požiralniku,
- če imate hudo motnjo v delovanju jeter ali ledvic.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila PhotoBarr

Obvestite svojega zdravnika, če se pojavi kar koli od naštetega:

- kadar jemljete druga zdravila (glejte spodaj),
- če imate težave z jetri ali ledvicami,
- če imate očesno mreno v družinski anamnezi,
- če ste stari 75 let ali več,
- če imate ali ste imeli resno bolezen srca ali pljuč.

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, se zdravilo PhotoBarr zaradi pomanjkanja izkušenj ne priporoča.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate ali ste pred kratkim uporabljali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera zdravila lahko povečajo tveganje za preobčutljivostne reakcije na svetlobo, na primer antibiotiki ali antidiabetična zdravila.

Uporaba zdravila PhotoBarr skupaj s hrano in pijačo

Uporaba laserske svetlobe povzroči težave pri požiranju (bolečino, slabost in bruhanje). Zato morate uživati tekočo hrano le nekaj dni (v nekaterih primerih pa do 4 tedne).

Če ne morete jesti ali piti, ali če se bruhanje ponavlja, pojdite nazaj na kliniko, kjer vam bodo nudili zdravniško pomoč.

Nosečnost in dojenje

PhotoBarra ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen v nujnih primerih.

Ženske v rodni dobi naj jemljejo ustrezna kontracepcijska sredstva med in do 90 dni po uporabi PhotoBarra.

Pred uporabo PhotoBarra prenehajte dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Raziskave o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso bile izvedene.

V času zdravljenja s svetlobo lahko dobite sedative. V tem primeru se morate izogibati vsem aktivnostim, ki zahtevajo vašo pozornost, kot je na primer vožnja ali upravljanje s stroji.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO PHOTOBARR

Kako poteka fotodinamično zdravljenje (PDT)?

En ciklus PDT sestoji iz enega injiciranja PhotoBarra ter ene ali dveh aplikacij laserske svetlobe. Da bi povečali vašo stopnjo odzivnosti, boste morda potrebovali do tri cikle PDT v razmaku najmanj 90 dni.

Injiciranje zdravila PhotoBarr: Prejeli boste eno intravensko injekcijo PhotoBarra (2 mg na kg telesne mase) 40 do 50 ur pred zdravljenjem z lasersko svetlobo. Rdečkastorjavo raztopino počasi injicirajo v veno na vaši roki 3 do 5 minut.

Zdravljenje z lasersko svetlobo: Zdravnik vam bo z endoskopom (pripravo, ki se uporablja za vpogled v določene dele telesa) apliciral rdečo lasersko svetlobo (ne vročega laserja) na zadevno mesto. Prejmete lahko tudi drugo zdravljenje z lasersko svetlobo 96-120 ur po začetnem vbrizganem odmerku PhotoBarra. Za zmanjšanje nelagodja boste dobili pomirjevalo skupaj z lokalnim anestetikom.

Če ste izpustili zdravljenje z lasersko svetlobo

Za uspešnost zdravljenja sta potrebna tako zdravilo kot laserska svetloba. Če ugotovite, da ste zamudili obisk za zdravljenje z lasersko svetlobo, se takoj posvetujte z zdravnikom. Vaš zdravnik se bo odločil kako nadaljevati zdravljenje.

Kako preprečimo fotosenzitivne reakcije?

Fotosenzitivne reakcije so zelo pogost neželeni učinek PhotoBarra (prizadenejo več kot 2 bolnika od 3). Predstavljajo jih predvsem reakcije, podobne sončnim opeklinam, blaga rdečina na izpostavljeni koži, navadno na obrazu in rokah. Upoštevati morate previdnostne ukrepe, da se izognete izpostavljenosti kože in oči svetlobi v obdobju **90 dni** po prejetju injekcije Photobarra. Če imate težave z jetri, bo to obdobje morda trajalo dlje.

Ker se PhotoBarr aktivira z rdečim delom svetlobe, vas zaščitni faktorji, ki ščitijo pred UV (ultravijolično) svetlobo, ne bodo obvarovali pred fotosenzitivnimi reakcijami.

Neposredna sončna svetloba:

Preden greste po injekcijo PhotoBarra, se prepričajte, da so v vašem domu nameščeni ustrezni senčniki in zavesa, ki vas ščitijo pred močno sončno svetlobo. Če greste podnevi na prosto (tudi v oblačnem vremenu in med vožnjo z avtomobilom), se zaščitite, kot sledi:

- zakrijte si čim večji del kože tako, da nosite srajco z dolgimi rokavi, hlače, nogavice, čevlje, rokavice in širokokrajni klobuk,
- oči si zavarujte s temnimi sončnimi očali,
- ne pozabite vzeti k zdravniku zaščitnih oblačil in sončnih očal, ker boste po aplikaciji injekcije postali občutljivi na svetlobo.

Notranja svetloba:

Izogibajte se neposredni izpostavljenosti močni notranji svetlobi vključno z zobozdravstvenimi svetilkami, lučmi v operacijskih dvoranh, nezasenčenimi žarnicami v neposredni bližini ali neonskimi lučmi.

Da bi pospešili naravni proces deaktiviranja zdravila v telesu, je dobro izpostaviti kožo običajni jakosti notranje svetlobe. Ni vam treba ostati v zatemnjenem prostoru.

Kožni preskus preobčutljivosti na svetlobo

Po približno 90-tih dneh po injekciji PhotoBarra je treba preskusiti občutljivost kože na svetlobo, kot sledi:

V papirnato vrečko naredite približno 5 cm luknjo, ki jo nato položite na roko ali komolec (ne na obraz).

Majhno površino kože izpostavite sončni svetlobi za 10 minut.

Po enem dnevu preverite, ali so se pojavila rdeča znamenja, oteklina ali mehurčki.

- Če se ti znaki ne pojavijo, lahko postopno začnete opravljati običajne dejavnosti na prostem in zmanjšate izpostavljenost soncu v opoldanskih urah.
- Če opazite katere od teh znakov, se še naprej zaščitite pred močno svetlobo v naslednjih 2 tednih, zatem pa kožni preskus ponovite.

Če greste na dopust v kraje z več sončne svetlobe, ne pozabite ponoviti kožnega preskusa, še zlasti, če nekateri predeli kože niso bili izpostavljeni sončni svetlobi od vašega zdravljenja s PhotoBarrom dalje.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi zdravilo PhotoBarr neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Vsi bolniki, ki dobivajo PhotoBarr, so fotosenzitivni (občutljivi na svetlobo) in morajo upoštevati posebna opozorila, da se izognejo neposredni sončni svetlobi in močni notranji svetlobi (glejte zgoraj »Kako preprečiti fotosenzitivne reakcije«).

Nemudoma obvestite svojega zdravnika:

- če opazite spremembe vida. Obiščite specialista za očne bolezni.
- če sploh ne morete požirati ali če se bruhanje ponavlja.

Razvrstitev pogostosti neželenih učinkov:

Zelo pogosto:	prizadene več kot 1 od 10 bolnikov
Pogosto:	prizadene 1 do 10 od 100 bolnikov
Občasno:	prizadene 1 do 10 od 1.000 bolnikov
Redko:	prizadene 1 do 10 od 10.000 bolnikov
Zelo redko:	prizadene manj kot 1 od 10.000 bolnikov
Ni znano:	pogostosti na podlagi obstoječih podatkov ni možno oceniti

Zelo pogosti neželeni učinki

- vročina,
- fotosenzitivni odzivi (glejte poglavje 3),
- bruhanje, slabost,
- zoženje požiralnika, težave pri požiranju, ki je lahko boleče,
- zaprtje, dehidracija.

Pogosti neželeni učinki

- bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, bolečina, ki je posledica zdravljenja.
- glavoboli, nervoza, občutek mravljincev, nespečnost.
- trd trebuh, bolečine v trebuhu, krvavo bruhanje,
- motnje v požiralniku, kot so razjede ali občutek zožanja in draženje,
- mehko blato, začasna temna katranasta stolica (blato), vnetje grla, kolcanje, spahovanje,
- tekočina v prsih, bolečina v prsih, pospešeno bitje srca, kratka sapa, tresavica zaradi visoke vročine, mrazjenje,
- izguba teže, zmanjšanje apetita, občutek utrujenosti, izguba okusa.
- razjeda na koži, kožni izpuščaj, srbečica, koprivnica, sprememba barve kože, majhne kožne ranice, brazgotina, nenormalno tkivo, kožne bule, zelo majhne kožne rane, suha in krhka koža.

Občasni neželeni učinki

- oteženo dihanje, izkašljevanje krvi, znižanje ravni kisika, draženje, zatekanje dihalnih poti, tekočina v dihalnih poteh, kratka sapa med naporom, sopenje, izkašljevanje več sluzi, izkašljevanje krvi, zamašen nos.
- vnetje pljuč, vnetje sinusov.
- bolečina v prsih ali srčna kap, visok ali nizek krvni tlak, nelagodje v prsnem košu.
- nenavadni rezultati krvnih preiskav, vključno povečano število belih krvničk, nizke ravni kalija,
- krvavenje, izguba krvi, večje nagnjenje k podpludbam.
- povečanje prsi pri moških, nezmožnost uriniranja, preobčutljivost za temperaturo, hladen pot, nočno potenje.
- splošna zatečenost, splošne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, otrdelost sklepov, vnetje pete.
- tresavica, nemir, občutek omotičnosti, otopelost, oblivanje vročine, občutek slabosti, občutek strahu.
- izguba sluha, zvonjenje v ušesih, otekanje oči, bolečina v očeh.
- izpuščaj, rdečina na mestu injiciranja, glivične okužbe nohtov, infekcije kože, žulji, srbeča koža, keloidna brazgotina, boleča brazgotina, krastavost, pojav kožnih znamenj, neobičajna poraščenost.

Neželeni učinki, pri katerih pogostnosti ni možno oceniti

- okužba pljuč
- manjše število rdečih krvnih celic v vaši krvi
- očesna mrena
- razjeda na črevesju, nenormalna odprtina med sapnikom in požiralnikom
- alergijska reakcija
- krvni strdki v žilah, blokada arterij, vnetje vene

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA PHOTOBARR

Zdravilo shranjujte zunaj dosega in pogleda otrok.

PhotoBarra ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici in viali za oznako EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Vialo hranite v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

Po pripravi je treba raztopino PhotoBarra zaščititi pred svetlobo in uporabiti v 3 urah. Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazovali 3 ure pri 23°C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj uporabiti. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo PhotoBarr

- Zdravilna učinkovina je porfimer-natrij. Ena viala vsebuje 15 mg porfimer natrija. Po pripravi vsebuje vsak ml raztopine 2,5 mg/ml porfimer-natrija.
- Ostale učinkovine so klorovodikova kislina in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-vrednosti).

Izgled zdravila PhotoBarr in vsebina pakiranja

PhotoBarr je rdečkastorjav prašek za raztopino za injiciranje.

Viala za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pinnacle Biologics B.V., p/a Trust Company Amsterdam B.V., Crystal Tower 21st Floor, Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam, Nizozemska

Izdellovalec

Axcan Pharma SAS., Route de Bû, 78550 Houdan, Francija

Navodilo je bilo odobreno

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na krajevno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Podrobne informacije o tem zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

NAVODILO ZA UPORABO

PhotoBarr 75 mg prašek za raztopino za injiciranje Porfimer-natrij

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo PhotoBarr in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo PhotoBarr
3. Kako uporabljati zdravilo PhotoBarr
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PhotoBarr
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO PHOTOBARR IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

PhotoBarr je zdravilo, ki ga aktivira svetloba, in se uporablja za fotodinamično zdravljenje (PDT) (photodynamic therapy) v kombinaciji z rdečo nevročo lasersko svetlobo. PDT cilja in uničuje spremenjene celice.

PhotoBarr se uporablja za odpravo displazije (celice z netipičnimi spremembami, ki povečujejo tveganje za razvoj raka) visoke stopnje pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO PHOTOBARR

Ne uporabljajte PhotoBarra:

- če ste alergični (preobčutljivi) na porfimer-natrij ali druge porfirine ali katero koli drugo sestavino PhotoBarra (naštete v poglavju 6, »Kaj vsebuje zdravilo PhotoBarr«),
 - o če imate porfirijo,
- če imate odprtino (fistulo) med požiralnikom in dihalnimi potmi,
- če imate varice v venah požiralnika ali razjedo (erozijo) drugih velikih krvnih žil,
- če imate razjede v požiralniku,
- če imate hudo motnjo v delovanju jeter ali ledvic.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila PhotoBarr:

Obvestite svojega zdravnika, če se pojavi kar koli od naštetega:

- kadar jemljete druga zdravila (glejte spodaj),
- če imate težave z jetri ali ledvicami,
- če imate očesno mreno v družinski anamnezi,
- če ste stari 75 let ali več,
- če imate ali ste imeli resno bolezen srca ali pljuč.

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, se zdravilo PhotoBarr zaradi pomanjkanja izkušenj ne priporoča.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate ali ste pred kratkim uporabljali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera zdravila lahko povečajo tveganje za preobčutljivostne reakcije na svetlobo, na primer antibiotiki ali antidiabetična zdravila.

Uporaba zdravila PhotoBarr skupaj s hrano in pijačo

Uporaba laserske svetlobe povzroči težave pri požiranju (bolečino, slabost in bruhanje). Zato morate uživati tekočo hrano le nekaj dni (v nekaterih primerih pa do 4 tedne).

Če ne morete jesti ali piti, ali če se bruhanje ponavlja, pojdite nazaj na kliniko, kjer vam bodo nudili zdravniško pomoč.

Nosečnost in dojenje

PhotoBarra ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen v nujnih primerih.

Ženske v rodni dobi naj jemljejo ustrezna kontracepcijska sredstva med in do 90 dni po uporabi PhotoBarra.

Pred uporabo PhotoBarra prenehajte dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Raziskave o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso bile izvedene.

V času zdravljenja s svetlobo lahko dobite sedative. V tem primeru se morate izogibati vsem aktivnostim, ki zahtevajo vašo pozornost, kot je na primer vožnja ali upravljanje s stroji.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO PHOTOBARR

Kako poteka fotodinamično zdravljenje (PDT)?

En ciklus PDT sestoji iz enega injiciranja PhotoBarra ter ene ali dveh aplikacij laserske svetlobe. Da bi povečali vašo stopnjo odzivnosti, boste morda potrebovali do tri cikle PDT v razmaku najmanj 90 dni.

Injiciranje zdravila PhotoBarr: Prejeli boste eno intravensko injekcijo PhotoBarra (2 mg na kg telesne mase) 40 do 50 ur pred zdravljenjem z lasersko svetlobo. Rdečkastorjavo raztopino počasi injicirajo v veno na vaši roki 3 do 5 minut.

Zdravljenje z lasersko svetlobo: Zdravnik vam bo z endoskopom (pripravo, ki se uporablja za vpogled v določene dele telesa) aplikiral rdečo lasersko svetlobo (ne vročega laserja) na zadevno mesto. Prejmete lahko tudi drugo zdravljenje z lasersko svetlobo 96-120 ur po začetnem vbizganem odmerku PhotoBarra. Za zmanjšanje nelagodja boste dobili pomirjevalo skupaj z lokalnim anestetikom.

Če ste izpustili zdravljenje z lasersko svetlobo

Za uspešnost zdravljenja sta potrebna tako zdravilo kot laserska svetloba. Če ugotovite, da ste zamudili obisk za zdravljenje z lasersko svetlobo, se takoj posvetujte z zdravnikom. Vaš zdravnik se bo odločil kako nadaljevati zdravljenje.

Kako preprečimo fotosenzitivne reakcije?

Fotosenzitivne reakcije so zelo pogost neželeni učinek PhotoBarra (prizadenejo več kot 2 bolnika od 3). Predstavljajo jih predvsem reakcije, podobne sončnim opeklinam, blaga rdečina na izpostavljeni koži, navadno na obrazu in rokah. Upoštevati morate previdnostne ukrepe, da se izognete izpostavljenosti kože in oči svetlobi v obdobju **90 dni** po prejetju injekcije Photobarra. Če imate težave z jetri, bo to obdobje morda trajalo dlje.

Ker se PhotoBarr aktivira z rdečim delom svetlobe, vas zaščitni faktorji, ki ščitijo pred UV (ultravijolično) svetlobo, ne bodo obvarovali pred fotosenzitivnimi reakcijami.

Neposredna sončna svetloba:

Preden greste po injekcijo PhotoBarra, se prepričajte, da so v vašem domu nameščeni ustrezni senčniki in zavesa, ki vas ščitijo pred močno sončno svetlobo. Če greste podnevi na prosto (tudi v oblačnem vremenu in med vožnjo z avtomobilom), se zaščitite, kot sledi:

- zakrijte si čim večji del kože tako, da nosite srajco z dolgimi rokavi, hlače, nogavice, čevlje, rokavice in širokokrajni klobuk.
- oči si zavarujte s temnimi sončnimi očali.
- ne pozabite vzeti k zdravniku zaščitnih oblačil in sončnih očal, ker boste po aplikaciji injekcije postali občutljivi na svetlobo.

Notranja svetloba:

Izogibajte se neposredni izpostavljenosti močni notranji svetlobi vključno z zobozdravstvenimi svetilkami, lučmi v operacijskih dvoranah, nezasenčenimi žarnicami v neposredni bližini ali neonskimi lučmi.

Da bi pospešili naravni proces deaktiviranja zdravila v telesu, je dobro izpostaviti kožo običajni jakosti notranje svetlobe. Ni vam treba ostati v zatemnjenem prostoru.

Kožni preskus preobčutljivosti na svetlobo

Po približno 90-tih dneh po injekciji PhotoBarra je treba preskusiti občutljivost kože na svetlobo, kot sledi:

V papirnato vrečko naredite približno 5 cm luknjo, ki jo nato položite na roko ali komolec (ne na obraz).

Majhno površino kože izpostavite sončni svetlobi za 10 minut.

Po enem dnevu preverite, ali so se pojavila rdeča znamenja, oteklini ali mehurčki.

- Če se ti znaki ne pojavijo, lahko postopno začnete opravljati običajne dejavnosti na prostem in zmanjšate izpostavljenost soncu v opoldanskih urah.
- Če opazite katere od teh znakov, se še naprej zaščitite pred močno svetlobo v naslednjih 2 tednih, zatem pa kožni preskus ponovite.

Če greste na dopust v kraje z več sončne svetlobe, ne pozabite ponoviti kožnega preskusa, še zlasti če nekateri predeli kože niso bili izpostavljeni sončni svetlobi od vašega zdravljenja s PhotoBarrom dalje.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi zdravilo PhotoBarr neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Vsi bolniki, ki dobivajo PhotoBarr, so fotosenzitivni (občutljivi na svetlobo) in morajo upoštevati posebna opozorila, da se izognejo neposredni sončni svetlobi in močni notranji svetlobi (glejte zgoraj 'Kako preprečimo fotosenzitivne reakcije').

Nemudoma obvestite svojega zdravnika:

- če opazite spremembe vida. Obiščite specialista za očne bolezni.
- če sploh ne morete požirati ali če se bruhanje ponavlja.

Razvrstitev pogostosti neželenih učinkov:

Zelo pogosto:	prizadene več kot 1 od 10 bolnikov
Pogosto:	prizadene 1 do 10 od 100 bolnikov
Občasno:	prizadene 1 do 10 od 1.000 bolnikov
Redko:	prizadene 1 do 10 od 10.000 bolnikov
Zelo redko:	prizadene manj kot 1 od 10.000 bolnikov
Ni znano:	pogostosti na podlagi obstoječih podatkov ni možno oceniti

Zelo pogosti neželeni učinki

- vročina,
- fotosenzitivni odzivi (glejte poglavje 3),
- bruhanje, slabost,
- zoženje požiralnika, težave pri požiranju, ki je lahko boleče,
- zaprtje, dehidracija.

Pogosti neželeni učinki

- bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, bolečina, ki je posledica zdravljenja.
- glavoboli, nervoza, občutek mravljincev, nespečnost.
- trd trebuh, bolečine v trebuhu, krvavo bruhanje,
- motnje v požiralniku, kot so razjede ali občutek zožanja in draženje,
- mehko blato, začasna temna katranasta stolica (blato), vnetje grla, kolcanje, spahovanje,
- tekočina v prsih, bolečina v prsih, pospešeno bitje srca, kratka sapa, tresavica zaradi visoke vročine, mrazjenje,
- izguba teže, zmanjšanje apetita, občutek utrujenosti, izguba okusa.
- razjeda na koži, kožni izpuščaj, srbečica, koprivnica, sprememba barve kože, majhne kožne ranice, brazgotina, nenormalno tkivo, kožne bule, zelo majhne kožne rane, suha in krhka koža.

Občasni neželeni učinki

- oteženo dihanje, izkašljevanje krvi, znižanje ravni kisika, dušenje, zatekanje dihalnih poti, tekočina v dihalnih poteh, kratka sapa med naporom, sopenje, izkašljevanje več sluzi, izkašljevanje krvi, zamašen nos.
- vnetje pljuč, vnetje sinusov.
- bolečina v prsih ali srčna kap, visok ali nizek krvni tlak, nelagodje v prsnem košu.
- nenavadni rezultati krvnih preiskav, vključno povečano število belih krvničk, nizke ravni kalija,
- krvavenje, izguba krvi, večje nagnjenje k modpludbam.
- povečanje prsi pri moških, nezmožnost urinitiranja, preobčutljivost za temperaturo, hladen pot, nočno potenje.
- splošna zatečenost, splošne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, otrdelost sklepov, vnetje pete.
- tresavica, nemir, občutek omedlečnosti, otopelost, oblivanje vročine, občutek slabosti, občutek strahu.
- izguba sluha, zvonjenje v ušesih, otekanje oči, bolečina v očeh.
- izpuščaj, rdečina na mestu injiciranja, glivične okužbe nohtov, infekcije kože, žulji, srbeča koža, keloidna brazgotina, boleča brazgotina, krastavost, pojav kožnih znamenj, neobičajna poraščenost

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Neželeni učinki, pri katerih pogostnosti ni možno oceniti

- okužba pljuč
- manjše število rdečih krvnih celic v vaši krvi
- očesna mrena
- razjeda na črevesju, nenormalna odprtina med sapnikom in požiralnikom
- alergijska reakcija
- krvni strdki v žilah, blokada arterij, vnetje vene

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA PHOTOBARR

Zdravilo shranjujte zunaj dosega in pogleda otrok.

PhotoBarra ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici in viali za oznako EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Vialo hranite v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

Po pripravi je treba PhotoBarr zaščititi pred svetlobo in uporabiti v 3 urah. Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazovali 3 ure pri 23°C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj uporabiti. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo PhotoBarr

- Zdravilna učinkovina je porfimer-natrij. Ena viala vsebuje 75 mg porfimer-natrija. Po pripravi vsebuje vsak ml raztopine 2,5 mg/ml porfimer-natrija.
- Ostale učinkovine so klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-vrednosti).

Izgled zdravila PhotoBarr in vsebina pakiranja

PhotoBarr je rdečkastorjav prašek za raztopino za injiciranje.

Viala za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pinnacle Biologics B.V., p/a Trust Company Amsterdam B.V., Crystal Tower 21st Floor, Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam, Nizozemska

Izdellovalec

Axcan Pharma SAS, Route de Bû, 78550 Houdan, Francija

Navodilo je bilo odobreno

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na krajevno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Podrobne informacije o tem zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.