

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PhotoBarr 15 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 15 mg porfimerum naticumPo rozpuštění obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg porfimeru sodného.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Tmavočervený až červenohnědý lyofilizovaný prášek nebo solidifikovaný lyofilizát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fotodynamická terapie (PDT) s přípravkem PhotoBarr je indikována k ablaci dysplasie těžkého stupně u pacientů s Barrettovým jícnem (BJ).

4.2 Dávkování a způsob podání

Fotodynamickou terapii PhotoBarrem by měl provádět nebo vést pouze lékař se zkušenostmi s endoskopickými laserovými výkony. Tento přípravek lze podávat pouze v případě, že je bezprostředně k dispozici personál zkušený v diagnostice a léčbě anafylaxe a potřebný materiál.

Dávkování

Doporučené dávkování PhotoBarru je 2 mg/ kg tělesné hmotnosti.

Rekonstituovaný roztok PhotoBarr (ml) = $\frac{\text{hmotnost pacienta (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x hmotnost pacienta

Po rozpuštění je PhotoBarr tmavočervený nebo červenohnědý neprůhledný roztok.

Podávat lze pouze roztok , ve kterém nejsou přítomny částice a který nejeví známky zhoršené kvality.

Fotodynamická terapie PhotoBarrem představuje dvoustupňový proces vyžadující aplikaci jak léčivého přípravku, tak světla. Jeden cyklus PDT spočívá v jedné injekci a jedné až dvou aplikacích světla.

V případě perzistence těžké dysplasie mohou být aplikovány další cykly terapie (nejvýše tři cykly s odstupem nejméně 90 dnů) za účelem dosažení lepší terapeutické odezvy. Přínos pro pacienta musí však vyvážit zvýšenou míru tvorby striktur (viz bod 4.8 a bod 5.1).

Progrese s rozvojem karcinomu souvisela s počtem provedených cyklů PDT. Pacienti, kteří byli léčeni jedním cyklem PDT, měli větší riziko progrese s rozvojem karcinomu než pacienti léčení dvěma nebo třemi cykly PDT (50 % versus 39 % a 11 % v příslušných případech)

Způsob podání

Pokyny pro rozpuštění před podáním jsou uvedené v bodu 6.6.

Lékaři by měli být v provádění PDT speciálně vyškoleni. Prvním stupněm PDT je podání pomalé intravenózní injekce PhotoBaru. Druhým stupněm terapie je osvit laserovým světlem po uplynutí 40 až 50 hodin po injekci PhotoBaru. Pacienti mohou podstoupit druhou aplikaci laserového světla za 96 až 120 hodin po podání.

PhotoBarr má být podáván v jedné pomalé intravenózní injekci trvající 3 až 5 minut. Pokud dojde k nežádoucí paravenózní aplikaci, může vzniknout poškození okolní tkáně. Je třeba dbát na to, aby se extravazaci v místě injekce předešlo. Jestliže k extravazaci dojde, postiženou oblast je třeba chránit před světlem po dobu nejméně 90 dnů. Nejsou známy žádné údaje o tom, že by aplikace jiné látky do místa extravazace byla přínosem.

Přibližně za 40 až 50 hodin po podání PhotoBaru se aplikuje světlo pomocí difuzoru optického vlákna prostřednictvím centrálního kanálu centrovacího balónku. Volba kombinace difuzoru optického vlákna a balónku závisí na délce léze jícnu, která má být léčena (tabulka 1).

Tabulka 1. Kombinace difuzoru optického vlákna a balónku^a

Délka léčené Barrettovy mukózy (cm)	Velikost difuzoru optického vlákna (cm)	Velikost okénka balónku (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Pokud je to možné, segment Barrettova jícnu určený k léčbě by měl mít na proximálním i distálním konci několikamilimetrový okraj normální tkáně.

Dávky světla

Úroveň fotoaktivity je určena celkovou dávkou aplikovaného světla. Cílem je vystavit působení světla všechny oblasti těžké dysplasie a léčit Barrettův jícen po celé jeho délce. Aplikovaná dávka světla je 130 J/cm (J/cm) délky difuzoru při použití centrovacího balónku. Na základě preklinických studií se přijatelná intenzita světla pro kombinaci balónku a difuzoru pohybuje v rozmezí 175 až 270 mW/cm difuzoru.

Pro výpočet dávky světla se použije následující specifická rovnice světelné dozimetrie, a to pro všechny difuzory světelného vlákna:

$$\text{Dávka světla (J/cm)} = \frac{\text{výkon difuzoru (W)} \times \text{doba léčby (sekundy)}}{\text{Délka difuzoru (cm)}}$$

Tabulka 2 uvádí hodnoty nastavení, které by se měly použít pro aplikaci dávky v nejkratším čase (intenzita světla 270 mW/cm). U laserů, jejichž celková kapacita nepřesahuje 2,5 W, byla rovněž použita druhá varianta (intenzita světla 200 mW/cm), pokud to bylo nutné.

Tabulka 2. Výkony optického vlákna a doba léčby požadovaná pro aplikaci 130 J/cm délky difuzoru s použitím centrovacího balónku

Délka okénka balónku (cm)	Délka difuzoru (cm)	Intenzita světla (mW/cm)	Požadovaný výkon difuzoru ^a (W)	Doba léčby (s)	Doba léčby (min:s)
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 Naměřeno při ponoření difuzoru do kyvety wattmetru a pomalém zvyšování výkonu laseru.

Poznámka: U laseru by neměl být potřebný větší výkon, než 1,5 násobek požadovaného výkonu difuzoru. Pokud bude vyžadováno více, systém je třeba zkontrolovat.

K předlčení nodulů se použijí krátké difuzory optického vlákna ($\leq 2,5$ cm) s energií 50 J na 1 cm délky difuzoru, a to při prvním léčebném zákroku laserovým světlem před standardní léčbou pomocí balónku nebo při opakované léčbě „přeskočených“ (vynechaných) oblastí („skip areas“) po prvním léčebném zákroku laserovým světlem. Při této léčbě se používá difuzor optického vlákna bez balónku a se světelnou intenzitou 400 mW/cm. Tabulka 3 uvádí seznam vhodných výkonů optického vlákna a doby léčby při světelné intenzitě 400 mW/cm.

Tabulka 3. Krátké difuzory optického vlákna k použití bez centrovacího balónku k aplikaci energie 50 J na 1 cm délky difuzoru při světelné intenzitě 400 mW/cm.

Délka difuzoru (cm)	Požadovaný výkon difuzoru ^a (W)	Doba léčby (s)	Doba léčby (min:s)
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

^a Naměřeno při ponoření difuzoru do kyvety wattmetru a pomalém zvyšování výkonu laseru. Poznámka: U laseru by neměl být potřebný větší výkon, než 1,5 násobek požadovaného výkonu difuzoru. Pokud bude vyžadováno více, systém je třeba zkontrolovat.

První aplikace světla

Při prvním ošetření světlem se léčí nejvýše 7 cm Barrettovy sliznice pomocí odpovídající velikosti centrovacího balónku a difuzoru optického vlákna (Tabulka 1). Bude-li to možné, segment vybraný pro první aplikaci světla by měl zahrnovat všechny oblasti těžké dysplasie. Pokud to rovněž bude možné, segment Barrettova jícnu vybraný pro první aplikaci světla by měl mít několikamilimetrový okraj normální tkáně na proximálním i distálním konci. Noduly je třeba předléčit dávkami světelné energie 50 J/cm délky difuzoru krátkým difuzorem optického vlákna ($\leq 2,5$ cm) umístěným přímo proti nodulům s následným standardním použitím balónku, jak je shora uvedeno.

Opakovaná aplikace světla

Druhá aplikace laserového světla může být provedena v oblasti již dříve léčeného segmentu, v němž se nachází „přeskočená oblast“ (tj. oblast bez dostatečné odezvy sliznice - „skip area“), a to pomocí krátkého difuzoru optického vlákna ($\leq 2,5$ cm) při dávce světelné energie 50 J/cm délky difuzoru (viz Tabulka 3). Léčebný režim je shrnut v tabulce 4. U pacientů s Barrettovým jícnem > 7 cm by měla být léčena zbývající, dosud neléčená délka Barrettova epitelu, během druhého léčebného cyklu PDT nejdříve za 90 dnů.

Tabulka 4. Dysplasie těžkého stupně u pacientů s Barrettovým jícnem ≤ 7 cm

Postup	Den studie	Zařízení pro přenos světla	Cíl léčby
Podání PhotoBarru	Den 1	Netýká se	Absorpce látky zvyšující citlivost na světlo
Aplikace laserového světla	Den 3 ^a	Balónek 3, 5 nebo 7 cm (130 J/cm)	Fotoaktivace
Aplikace laserového světla	Den 5	Krátký difuzor optického vlákna ($\leq 2,5$ cm) (50 J/cm)	Pouze léčba „přeskočených“ oblastí

^a Diskrétní noduly obdrží počáteční aplikovanou světelnou dávku 50 J/cm (použití krátkého difuzoru) před aplikací světla prostřednictvím balónku.

Druhý léčebný cyklus PDT může být proveden nejdříve za 90 dnů po počáteční terapii. V oblasti již dříve léčeného segmentu s perzistující těžkou dysplasií nebo v oblasti nového segmentu, jestliže výchozí segment Barrettova jícnu byl delší než 7 cm, mohou být aplikovány až tři léčebné cykly PDT (mezi každou injekcí musí uplynout doba nejméně 90 dnů). Během jednoho ošetření laserovým

světlem lze léčit jak reziduální, tak nové segmenty, jestliže celková délka segmentů léčených kombinací balónku a difuzoru není větší než 7 cm. V případě již dříve léčeného segmentu jícnu, pokud nedošlo k dostatečnému zhojení a/nebo nemá-li histologické vyšetření jasný výsledek, může být následný cyklus PDT odložen o další 1 až 2 měsíce.

Dodržení zvláštní péče o přesné dávkování PhotoBarru a/nebo dávky světla je klíčové, protože chybný výpočet buď dávky léčivého přípravku nebo světla může vést k méně efektivní terapii nebo mít na pacienta nepříznivý účinek. Fotodynamickou terapii PhotoBarrem by měl provádět nebo vést pouze lékař se zkušenostmi s endoskopickou fotodynamickou terapií a pouze v těch zdravotnických zařízeních, která jsou pro tento postup řádně vybavena.

Zvláštní populace

Pediatrickí pacienti

Podávání PhotoBarru dětem do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Úprava dávky podle věku není nutná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vliv zhoršené funkce ledvin na expozici porfimeru sodnému nebyl hodnocen (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

Vliv zhoršené funkce jater na expozici porfimeru sodnému nebyl hodnocen (viz bod 4.3 a 4.4)

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, jiné porfyriny nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Porfýrie.

Těžké poškození ledvin a/nebo jater.

Jícnové nebo žaludeční varixy nebo jícnové ulcerace > 1 cm v průměru.

Tracheo-ezofageální nebo broncho-ezofageální píštěl.

Podezření na erozi velké krevní cévy s ohledem na riziko masivního, potenciálně fatálního krvácení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost a zejména bezpečnost PDT s PhotoBarrem nebyla stanovena u pacientů s kontraindikací ezofagektomie a u pacientů, kteří nejsou k tomuto výkonu vhodní. Fotodynamická terapie s PhotoBarrem byla výhradně studována u pacientů, kteří netrpěli závažným onemocněním, jako je pokročilé městnavé srdeční selhávání nebo těžké plicní onemocnění, které by mohlo limitovat vhodnost pacienta k chirurgickým výkonům.

V klinických studiích byla PDT s PhotoBarrem testována pouze u pacientů, kteří byli léčeni ablativní terapií mukózy poprvé. Bezpečnost a účinnost u pacientů s předchozí jinou neúspěšnou lokální ablativní léčbou mukózy nebyla hodnocena.

Starší pacienti

U pacientů starších 75 let může existovat vyšší riziko respiračních nežádoucích příhod, jako je pleurální výpotek a dyspnoe.

Plicní nebo srdeční onemocnění

Pacienti s plicním nebo srdečním onemocněním či s anamnézou těchto chorob by měli být léčeni s opatrností. U těchto pacientů může být vyšší riziko vzniku srdečních a plicních nežádoucích příhod, jako jsou poruchy srdečního rytmu, angina pectoris, dyspnoe, kašel, pleurální výpotek, faryngitida, atelaktáza a příhody jako dehydratace (viz rovněž bod 4.8).

Fotosenzitivita

Všichni pacienti, kteří obdrželi PhotoBarr, jsou fotosenzitivní a musí se vyhýbat expozici kůže a očí přímému slunečnímu světlu nebo jasnému světlu ve vnitřních prostorách (vyšetřovací lampy včetně zubních lamp, světla na operačních sálech, nezakryté žárovky v těsné blízkosti, neonová světla, apod.) po dobu nejméně 90 dnů od léčby, protože někteří pacienti mohou zůstat fotosenzitivní až 90 dnů nebo i déle. Během tohoto období by pacienti měli nosit tmavé sluneční brýle s průměrnou propustností pro bílé světlo < 4 % ve venkovním prostředí. Fotosenzitivita je způsobena reziduálními fotoaktivními látkami přítomnými ve všech částech kůže. Expozice kůže okolnímu světlu ve vnitřních prostorách je však prospěšná, protože zbývající léčivý přípravek je postupně inaktivován světlem vyvolanou vybělovací reakcí („photo-bleaching“). Proto by pacienti během tohoto období neměli zůstat v tmavých místnostech a měli by být poučeni, aby vystavovali svoji kůži obvyklému světlu ve vnitřních prostorách. Hladina fotosenzitivity se liší pro různé oblasti těla podle rozsahu dřívější expozice světlu. Před expozicí jakékoliv oblasti kůže přímému slunečnímu světlu nebo jasnému vnitřnímu světlu by pacient měl provést test na reziduální fotosenzitivitu. Malou oblast kůže by měl vystavit slunečnímu záření na 10 minut. Tkáň okolo očí může být citlivější, proto se nedoporučuje používat ke zkoušce obličej. Jestliže se neobjeví žádná fotosenzitivní reakce (erytém, edém, puchýře) do 24 hodin, pacient může obnovit normální venkovní aktivity; zpočátku ovšem musí i nadále postupovat opatrně a postupně expozici zvyšovat. Jestliže se při tomto dílčím kožním testu objeví známky fotosenzitivní reakce, pacient by měl pokračovat ve výše uvedených opatřeních po další 2 týdny před opětovným kožním testem. Pokud pacient cestuje do zeměpisné oblasti s vyšší intenzitou slunečního záření, měl by rovněž provést test úrovně fotosenzitivity. Běžná UV (ultrafialová) protisluneční stínidla nemají pro ochranu před fotosenzitivní reakcí žádný význam, jelikož fotoaktivaci způsobuje viditelné světlo.

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádná farmakokinetická ani bezpečnostní data u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě důkazů o primární hepatální/biliární eliminaci fotoaktivních látek může být u pacientů s jakýmkoliv stupněm jaterní poruchy závažnost fototoxických reakcí zvýšena a období fotosenzitivity prodlouženo. Přípravek PhotoBarr je kontraindikován u pacientů s těžkou jaterní poruchou. Pacienti s mírnou až středně těžkou jaterní poruchou by měli být jasně instruováni, že doba vyžadující preventivní opatření popsaná níže může být delší než 90 dní.

Citlivost očí

Pacientům je třeba doporučit, aby se obrátili na oftalmologa, jestliže si po PDT léčbě s PhotoBarrem povšimnou jakýchkoliv změn vidění.

Přecitlivělost

Byly hlášeny akutní alergické reakce včetně anafylaxe. V případě alergické reakce je nutné zahájit příslušná opatření (dle léčebných standardů) a fotodynamická terapie (PDT) již nesmí být znovu podána. Tento léčivý přípravek lze podávat pouze v případě, že je bezprostředně k dispozici personál zkušený v diagnostice a léčbě anafylaxe a potřebný materiál.

Bolest na prsou z jiných než kardiovaskulárních příčin

Po PDT léčbě si pacienti mohou stěžovat na substernální bolesti na hrudi způsobené zánětlivou odezvou v místě terapie. Tyto bolesti mohou dosáhnout intenzity opravňující použití krátkodobých opiátových analgetik.

Stenóza jícnu

Profylaktické podání kortikosteroidů za účelem omezení tvorby striktur se během PDT nedoporučuje, jelikož se při jejich použití neprokázalo snížení tvorby striktur, ale naopak možné zhoršení.

Jídlo a pití pacientů

PDT s PhotoBarrem pravidelně způsobuje dysfagii, odynofagii, nauzeu a zvracení. Z tohoto důvodu by měli být pacienti instruováni, aby během prvních dnů (až do 4 týdnů) po aplikaci laserového světla přijímali tekutou stravu. Pacienti by měli být poučeni, že jestliže nebude možné přijímat stravu a/nebo nápoje nebo pokud dojde k opakovanému zvracení, mají se dostavit do zdravotnického zařízení k aplikaci intravenózních tekutin, bude-li to nutné.

Použití před radioterapií nebo po ní

Jestliže se má PDT použít před radioterapií nebo po ní, je třeba dodržet dostatečný časový odstup, aby zánětlivá reakce vyvolaná prvním zákrokem ustoupila před zahájením druhého zákroku.

Tromboembolie

Může dojít ke zvýšení rizika tromboembolických příhod, zvláště u pacientů dlouhodobě imobilizovaných, po rozsáhlých operacích či při výskytu jiných rizikových faktorů tromboembolie.

Následná péče

Údaje o dlouhodobých účincích PhotoBarru (delší než 2 roky) nejsou v současnosti k dispozici. Ošetřující lékař by si měl být rovněž vědom možnosti skvamózního přerůstání a rizika přehlédnutí karcinomu. Navzdory možné endoskopické parciální nebo kompletní obnově normálního dlaždicového epitelu, je třeba pokračovat v adekvátním a důsledném sledování. V klinických studiích s PhotoBarrem bylo následné sledování prováděno každé tři měsíce nebo každých šest měsíců poté, co čtyři konsekutivní bioptické výsledky již neprokázaly žádnou další těžkou dysplasi (viz bod 5.1). Dostupnou léčbu a zásady dalšího sledování je třeba individuálně posoudit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie lékových interakcí s PhotoBarrem zaměřené na farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky nebyly provedeny.

Studie farmakodynamických interakcí prokázaly, že kortikosteroidy podané před nebo souběžně s PDT za účelem omezení tvorby striktur, mohou snížit bezpečnost léčby.

Je možné, že souběžné podání jiných fotosenzibilizujících látek (např. tetracyklinů, sulfonamidů, fenothiazinů, sulfonylurey, hypoglykemik, thiazidových diuretik, griseofulvinu a fluorochinolonů) by mohlo zvýšit intenzitu fotosenzitivní reakce.

PDT s PhotoBarrem vyvolává přímé intracelulární poškození spuštěním reakcí řetězce radikálů, které poškozují mezibuněčné membrány a mitochondrie. Ke tkáňovému poškození rovněž dochází následkem ischemie navozené vasokonstrikcí, aktivací a agregací krevních destiček a srážením krve. Výzkum na zvířatech a tkáňových kulturách naznačil, že efekt PDT může být ovlivněn mnoha aktivními látkami, jejichž možné příklady jsou dále uvedeny. Nejsou dostupná žádná humánní data, která by tyto možnosti podporovala nebo vyvracela. Předpokládá se, že sloučeniny, které potlačují aktivní kyslík nebo radikály vznikající jako reakční meziprodukty, například dimethylsulfoxid, β -karoten, etanol, formiát a mannitol, by snižovaly aktivitu PDT. Preklinické údaje rovněž naznačují, že by se PDT s PhotoBarrem mohla vzájemně ovlivňovat s tkáňovou ischemií, allopurinolem, blokátory kalciových kanálů a některými inhibitory syntézy prostaglandinů. Léčivé přípravky, která snižují krevní srážlivost, omezují vasokonstrikci nebo agregaci krevních destiček, např. inhibitory thromboxanu A_2 , by mohla snížit účinnost PDT.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o podávání porfimeru sodného těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Porfimer sodný by neměl

být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku musí používat před léčbou, během ní a ještě po dobu 90 dní po jejím ukončení účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se porfimer sodný vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů porfimer sodný do mateřského mléka přecházel. Kojení musí být před započatím léčby ukončeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Pro aplikaci PDT může být zapotřebí sedace pacienta a následné opatrnosti. Pacienti by neměli řídit ani obsluhovat stroje po aplikaci léčby laserovým světlem, pokud byla pacientovi při zákroku podána sedativa.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

Všichni pacienti, kterým byl aplikován PhotoBarr, jsou fotosenzitivní a musí se vyhnout slunečnímu světlu a jasnému osvětlení ve vnitřních prostorách (viz bod 4.4). V otevřené farmakokinetické studii došlo ke vzniku fotosenzitivní reakce u všech 24 zdravých subjektů; reakce byla charakterizována erytematózní vyrážkou a edémem a měla mírnou až střední intenzitu. Fotosenzitivní reakce se primárně objevila na obličeji, rukou a na krku, tedy v partiích kůže, které jsou nejnáchylnější k nežádoucí náhodné expozici slunečnímu záření. V oblastech výskytu fotosenzitivní reakce se rovněž objevily ostatní méně časté kožní projevy, jako zvýšený růst vlasů, diskolorace kůže, kožní noduly, tvorba vrásek a fragilita kůže. Tyto projevy lze přisoudit stavu pseudoporfyrie (dočasně léčivým přípravkem navozené kožní porfyrii). Frekvence a povaha fotosenzitivních reakcí zaznamenaných v této studii se neshoduje s dokumentovanou incidencí pozorovanou v předchozích klinických studiích u pacientů s maligními nádory (přibližně 20 %) a ani s incidencí spontánně hlášených reakcí během komerčního použití PhotoBaru (< 20 %). Je možné, že za vyšší frekvenci fotosenzitivních reakcí může odpovídat dlouhodobá expozice světlu na oddělení, kde probíhal klinický výzkum, nebo náhodná nežádoucí expozice slunečnímu záření po propuštění. Aktivnější životní styl zdravých a relativně mladších subjektů v porovnání s pacienty trpícími maligním nádorem mohl být rovněž faktorem, který přispěl ke vzniku uvedených fotosenzitivních reakcí.

Skupina léčená PDT s PhotoBarrem plus omeprazol (PDT + OM) byla v kontrolované klinické studii porovnávána se skupinou léčenou omeprazolem samotným (OM) u pacientů s Barrettovým jícnem s těžkou dysplasií. Ve skupině PDT + OM bylo léčeno 133 pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly fotosenzitivní reakce (69%), ezofageální stenóza (40%), zvracení (32 %), bolesti na hrudi nekardiálního původu (20 %), horečka (20 %), dysfagie (19 %), zácpa (13 %), dehydratace (12 %) a nauzea (11 %). Většina z těchto hlášených reakcí měla lehkou až střední intenzitu.

b. Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny přehledně v tabulce 5 podle orgánové klasifikace a frekvence výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté (> 1/10); časté (>1/100, <1/10); méně časté (>1/1000, <1/100); s neznámou četností (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Souhrn nežádoucích účinků při podávání porfimeru sodného

<u>Infekce a infestace</u>	
Méně časté:	Bronchitida, plísňová infekce nehtů, sinusitida, kožní infekce
S neznámou četností:	Zánět plic
<u>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</u>	

<u>Méně časté:</u>	Bazaliom, lentigo
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	
<u>Méně časté:</u>	Leukocytóza
<u>S neznámou četností:</u>	Anémie
<u>Poruchy imunitního systému</u>	
<u>S neznámou četností:</u>	Přecitlivělost
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	
<u>Velmi časté:</u>	Dehydratace*
<u>Časté:</u>	Snížená chuť k jídlu, elektrolytová dysbalance
<u>Méně časté:</u>	Hypokalémie
<u>Psychiatrické poruchy</u>	
<u>Časté:</u>	Úzkost, nespavost
<u>Méně časté:</u>	Neklid
<u>Poruchy nervového systému</u>	
<u>Časté:</u>	Bolesti hlavy, parestézie, dysgeuzie
<u>Méně časté:</u>	Závratě, hypoestézie, tremor
<u>Poruchy oka</u>	
<u>Méně časté:</u>	Iritace očí, edém očí
<u>S neznámou četností:</u>	Katarakta
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>	
<u>Méně časté:</u>	Hluchota, tinnitus, zhoršení tinnitu
<u>Srdeční poruchy</u>	
<u>Časté:</u>	Tachykardie, bolesti na hrudi
<u>Méně časté:</u>	Angina pectoris, fibrilace síní, flutter síní, nepříjemné pocity na hrudi
<u>Cévní poruchy</u>	
<u>Méně časté:</u>	Hypertenze, hemoragie, návaly, hypotenze, ortostatická hypotenze
<u>S neznámou četností:</u>	Embolie, hluboká žilní trombóza, flebitida
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>	
<u>Časté:</u>	Pleurální výpotek, faryngitida, atelektáza, dyspnoe
<u>Méně časté:</u>	Dušení, dyspnoe při námaze, hemoptýza, hypoxie, nazální kongesce, aspirační pneumonie, produktivní kašel, respirační útlum, kongesce respiračního traktu, pískoty
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
<u>Velmi časté:</u>	Získaná ezofageální stenóza*, zvracení*, dysfagie, zácpa, nauzea*
<u>Časté:</u>	Škytavka, odynofagie, průjem, dyspepsie, ulcerace jícnu, bolesti horních partií břicha*, bolesti břicha, hemateméza, bolesti v oblasti jícnu, říhání, meléna (hematochezie), ezofageální poruchy, regurgitace jídla, abdominální rigidita, spasmus jícnu, ezofagitis.
<u>Méně časté:</u>	Řídká stolice, ulcerativní ezofagitida, abdominální diskomfort, abdominální distenze, bolesti v dolních partiích břicha, získaná stenóza pyloru, rozpraskané rty, kolitida, flatulence, gastritida, gastrointestinální hemoragie, zápach z úst, ezofageální hemoragie, ezofageální perforace.
<u>S neznámou četností:</u>	Tracheoezofageální píštěl, gastrointestinální nekróza
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>	
<u>Velmi časté:</u>	Fotosenzitivní reakce
<u>Časté:</u>	Svědění, vyrážka, fragilita kůže, diskolorace kůže, vředy kůže, exfoliativní dermatitida, suchá kůže, milia, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, jizvení, hyperpigmentace kůže, kožní léze, kožní noduly, urtikárie.
<u>Méně časté:</u>	Studený pot, dermatitida, abnormální růst vlasů, zvýšená tendence k tvorbě modřin, keloidní jizvy, noční pocení, fotosenzitivní vyrážka, makulózní vyrážka, vyrážka s tvorbou šupin a strupů na kůži, bolestivost kožních

jizev, vitiligo.	
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>	
<i>Časté:</i>	Bolesti v zádech, bolesti končetin
<i>Méně časté:</i>	Kontraktura kloubu, snížený rozsah hybnosti kloubu, bolesti na hrudi muskuloskeletálního původu, plantární fasciitida
<u>Poruchy ledvin a močových cest:</u>	
<i>Méně časté:</i>	Močová retence
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u>	
<i>Méně časté:</i>	Gynekomastie
<u>Vrozené, familiární a genetické vady</u>	
<i>Méně časté:</i>	Pigmentový névus
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	
<i>Velmi časté:</i>	Horečka
<i>Časté:</i>	Ztuhlost, únava
<i>Méně časté:</i>	Pocit horkosti, erytém v místě injekce, letargie, malátnost, periferní otoky, bolesti, otok s tvorbou jamek po působení tlaku, tepelná intolerance, slabost
<u>Vyšetření</u>	
<i>Časté:</i>	Úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné teploty
<i>Méně časté:</i>	Snížení hladin albuminu v krvi, zvýšení hladin chloridů v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi, pokles hematokritu, pokles hemoglobinu, pokles saturace kyslíkem, snížení celkové hladiny proteinů.
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>	
<i>Časté:</i>	Bolesti po výkonu, abraze
<i>Méně časté:</i>	Puchýře, hemoragie po výkonu

* viz bod c.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Ze všech závažných nežádoucích příhod ve skupině PhotoBarr PDT + OM bylo 44 případů (23,1 %) spojováno s léčbou. Nejčastěji hlášenou závažnou nežádoucí příhodou související s léčbou byla dehydratace (4 %), která se vyskytla u 5 pacientů. Většina závažných nežádoucích příhod byly gastrointestinální poruchy (8% - 11 pacientů); zejména nauzea (3 % - 4 pacienti), zvracení (3 % - 4 pacienti) a bolesti v horní abdominální krajině (2% - 2 pacienti).

Většina z případů ezofageální stenózy (jež zahrnovala zúžení jícnu a striktury jícnu) spojovaných s léčbou a hlášených ve skupině PhotoBarr PDT + OM byly případy lehké až střední intenzity (92%). Všechny výskyty striktur byly považovány za související s léčbou a jeden z nich byl považován za závažný (1 %).

Během prvního cyklu léčby byla pozorovaná frekvence výskytu ezofageálních striktur 12 %. Míra výskytu striktur vzrostla na 32 %, jestliže bylo přistoupeno k druhému cyklu léčby, a to zvláště v oblastech, kde oblast druhé léčby překrývala oblast první léčby a vystoupila na 10% u pacientů, kteří obdrželi třetí cyklus léčby. Většina těchto případů byla mírné až střední intenzity a byla zvládnuta pomocí jedné až dvou dilatací. U osmi procent případů byla intenzita těžká a vyžadovala mnohočetné dilatace (6 - > 10). Vznik stenózy jícnu nelze omezit ani eliminovat použitím steroidů.

4.9 Předávkování

PhotoBarr

Neexistují žádné informace o předávkování způsobeném PhotoBarrem. Nebyly hlášeny žádné pozorovatelné nežádoucí účinky, když byla doporučena dávka léčivého přípravku 2 mg/kg místo doporučeného jednorázového podání podána dvakrát s odstupem dvou dnů (10 pacientů) a třikrát

během dvou týdnů (1 pacient) reakce. Účinek předávkování na trvání fotosenzitivity není znám. Pokud se PhotoBarr předávkuje, nesmí se přistoupit k laserové léčbě. V případě předávkování by pacient měl chránit oči a kůži před přímým slunečním světlem nebo jasným světlem ve vnitřních prostorách po dobu 90 dnů. V tuto dobu by pak měl provést test reziduální fotosenzitivity (viz bod 4.4). Porfimer sodný není dialyzovatelný.

Laser

Dávky světla dva až třikrát vyšší než jsou doporučené dávky byly aplikovány několika pacientům se superficiálními endobronchiálními tumory. U jednoho pacienta se vyskytla život ohrožující dyspnoe; a u ostatních pacientů nedošlo k žádným zjevným komplikacím. Po předávkování světlem lze očekávat intenzivnější symptomy a poškození normální tkáně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: senzibilizátory pro fotodynamickou/radiční terapii, ATC kód: L01XD01

Mechanismus působení

Porfimer sodný je směs jednotek porfyrinu, které jsou vzájemně propojeny do řetězců dvou až osmi jednotek. Cytotoxické působení porfimeru sodného je závislé na světle a kyslíku. Fotodynamická terapie s přípravkem PhotoBarr je dvoustupňovým procesem. Prvním stupněm je intravenózní aplikace PhotoBarru. Odstranění přípravku z tkáně trvá 40-72 hodin; tumory, kůže a orgány retikuloendoteliálního systému však zadržují porfimer sodný po delší dobu. Druhým stupněm terapie je osvětlení cílové oblasti laserovým světlem o vlnové délce 630 nm. Terapeutické selektivity pro tumor a dysplastickou tkáň je dosaženo částečně díky selektivní retenci porfimeru sodného, zejména však selektivní aplikací světla. Buněčné poškození navozené PDT s porfimerem sodným vzniká jako následek šíření reakcí volných radikálů. K iniciaci radikálů může dojít poté, kdy porfimer sodný absorbuje světlo a přejde do excitovaného stavu. Spinový přechod z porfimeru sodného na molekulární kyslík může pak generovat kyslík ve stavu zrodu. Při následných reakcích volných radikálů se tvoří superoxidové a hydroxylové radikály. Ke smrti nádorových buněk dochází také prostřednictvím ischemické nekrózy, k níž dochází po cévní okluzi, jež se jeví částečně zprostředkovaná uvolněním tromboxanu A₂. Laserová terapie indukuje fotochemický, nikoliv tepelný efekt. Nekrotická reakce a doprovodná zánětlivá odpověď se vyvíjejí během několika dnů.

Klinická účinnost

Skupina pacientů léčená PDT s PhotoBarrem plus omeprazol (PDT + OM) (n=183) byla v kontrolované klinické studii porovnávána se skupinou pacientů léčenou omeprazolem samotným (OM) (n=70). Pacienti vhodní k zařazení do této studie museli mít diagnózu Barrettova jícnu s biopticky verifikovanou dysplasií těžkého stupně. Pacienti byli ze studie vyloučeni, pokud se prokázala přítomnost invazivního karcinomu jícnu, pokud měli v anamnéze maligní nádorové onemocnění s výjimkou kožního nádoru nemelanomového typu nebo pokud již dříve absolvovali PDT v oblasti jícnu. Další vylučovacím kritériem byla kontraindikace použití omeprazolu.

Pacienti randomizovaní k léčbě pomocí PDT obdrželi PhotoBarr v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti v pomalé intravenózní injekci trvající po dobu 3 až 5 minut. Po injekci PhotoBarru bylo aplikováno jedno nebo 2 ošetření laserem. První ošetření laserovým světlem bylo provedeno za 40-50 hodin po injekci a druhé ošetření, pokud bylo indikováno, za 96-120 hodin po injekci. Současné podávání omeprazolu (20 mg dvakrát denně) bylo započato nejméně 2 dny před aplikací injekce PhotoBarru. Pacienti randomizovaní k léčbě omeprazolem samotným obdrželi omeprazol perorálně v dávce 20 mg dvakrát denně a dostávali jej po celou dobu studie.

Pacienti byli sledováni každé 3 měsíce, dokud výsledky 4 konsekutivních kontrolních endoskopických bioptických vyšetření prováděných jednou za čtvrt roku nebyly negativní s ohledem na těžkou dysplasi a dále dvakrát do roka, dokud poslední zařazený pacient nedokončil minimálně 24 měsíční kontrolní sledování po randomizaci.

Léčba PDT s PhotoBarrem a omeprazolem byla v eliminaci těžké dysplasie u pacientů s Barrettovým jícnem účinná. Závěrečná analýza provedená po dokončení minimálně 24 měsíčního sledovacího období ukázala, že statisticky signifikantní procento pacientů (77%) ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem vykazovalo kompletní ablaci těžké dysplasie v porovnání s 39 % pacientů ve skupině léčené omeprazolem samotným ($p < 0,0001$). U 52% pacientů ve skupině léčené PDT a omeprazolem byl prokázán normální dlaždicový epitel a u 59% pacientů byla ověřena absence dysplasie v porovnání se 7% a 14% pacientů ve skupině léčené samotným omeprazolem ($p < 0,0001$). Tyto výsledky potvrzují závěry získané po dokončení minimálně 6 měsíčního sledovacího období, které zjistily ablaci těžké dysplasie u 72% pacientů ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem v porovnání se 31% pacientů léčených omeprazolem samotným. U 41% pacientů byl prokázán normální dlaždicový epitel a u 49% pacientů byla ověřena absence dysplasie.

Na konci nejméně dvouletého dalšího sledování došlo k progresi s rozvojem karcinomu u 13% pacientů ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem v porovnání s 28% pacientů léčených omeprazolem samotným, a to v populaci sledované na principu „intent-to-treat“ (ITT). Podíl pacientů, u kterých došlo k progresi a vzniku karcinomu, byl statisticky nižší ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem než ve skupině léčené omeprazolem samotným ($p = 0,0060$). Křivky přežití ukázaly, že na konci celého sledovacího období pacienti ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem měli 83% šanci být bez karcinomu v porovnání s 53% šancí pacientů ve skupině léčené omeprazolem samotným. Porovnání mezi křivkami přežití u obou ramen léčby s použitím log-rank testu prokázalo statisticky významný rozdíl mezi křivkami obou skupin v ITT populaci ($p = 0,0014$), což naznačuje signifikantní prodloužení doby do progresu s rozvojem karcinomu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika porfimeru sodného byla studována u 12 pacientů s endobronchiálním karcinomem a u 23 zdravých jedinců (11 mužů a 12 žen), kterým byla podána dávka 2 mg/kg porfimeru sodného pomalou intravenózní injekcí. Vzorke plazmy byly získány z období až 56 dnů (pacienti) nebo 36 dnů (dobrovolníci) po aplikaci injekce..

U pacientů byla střední vrcholová plazmatická koncentrace (C_{max}) 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (variační koeficient 61%, rozmezí 39-222), zatímco u dobrovolníků byla C_{max} 40 $\mu\text{g/ml}$ a AUC_{inf} byla 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Distribuce

In vitro vazba porfimeru sodného na protein lidského séra je kolem 90 % a je nezávislá na koncentraci mezi 20 a 100 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminace

Porfimer sodný je u pacientů pomalu uvolňován z organismu se střední CL_T 0,859 ml/h/kg (variační koeficient 53%). Pokles hladin léčiva v séru probíhal biexponenciálně s pomalou distribuční fází a velmi dlouhou eliminační fází, která započala přibližně za 24 hodin po injekci. Střední eliminační poločas ($t_{1/2}$) byl u pacientů 21,5 dne (variační koeficient 26 %, rozmezí 264-672) a 17 dnů u dobrovolníků.

Zvláštní skupiny populace

Vliv zhoršené funkce ledvin a jater na účinky porfimeru sodného nebyl hodnocen (viz body 4.2, 4.3 a 4.4.).

Pohlaví nemělo žádný vliv na farmakokinetické parametry s výjimkou t_{max} , který byl u žen přibližně 1,5 hodiny a u mužů 0,17 hodiny. V době zamýšlené fotoaktivace, 40 až 50 hodin po injekci, byl farmakokinetický profil porfimeru sodného u mužů i u žen velmi podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Porfimer sodný nebyl mutagenní při standardních testech genotoxicity za nepřítomnosti světla. Porfimer sodný byl po aktivaci světlem mutagenní při některých testech *in vitro*.

Studie reprodukční toxicity nebyly dostatečné k tomu, aby potvrdily bezpečnost porfimeru sodného během těhotenství, protože nebyla použita žádná světlená aktivace. V těchto studiích se u potkanů a králíků objevila fetotoxicita, nikoliv však teratogenicita, a to pouze při aplikaci hodnocených intravenózních dávek (4 mg/kg a vyšších) a při vyšší frekvenci (denní), ve srovnání s klinickým použitím.

Předklinické studie uvádějí, že k vylučování komponent porfimeru sodného dochází primárně stolicí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky vyjma těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek: 3 roky.

Po rozpuštění: okamžitě použijte (do 3 hodin).

Po rozpuštění by měl být PhotoBarr okamžitě použit (do 3 hodin) a měl by být chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 3 hodin při teplotě 23°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím odpovědností uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu a injekční lahvičce za „Použitelné do“.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku viz bod 6.3

6.5 Druh obalu a velikost balení

15 mg prášku v injekční lahvičce (sklo typu I, objem 7 ml) se zátkou z šedého butylkaučuku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro rozpouštění

15 mg PhotoBarru v injekční lahvičce se musí rozpustit v 6,6 ml 5% injekčního roztoku glukózy, aby se dosáhlo konečné koncentrace porfimeru sodného 2,5 mg/ml injekčního roztoku.

Neužívejte jiná rozpouštědla. Nesmíchejte PhotoBarr s dalšími léčivými přípravky ve stejném roztoku.

Je třeba připravit dostatečný počet injekčních lahviček s PhotoBarrem, aby pacient obdržel dávku 2 mg/kg. Pro většinu pacientů (do hmotnosti 75 kg) budou dostačující dvě injekční lahvičky s 75 mg PhotoBarru. Na každých dalších 7,5 kg tělesné hmotnosti bude třeba jedna injekční lahvička s 15 mg PhotoBarru

Rozlití přípravku a likvidace

Rozlitý přípravek PhotoBarr by měl být setřen navlhčeným hadříkem. Je třeba se vyhnout kontaktu s pokožkou a s očima, vzhledem k potenciální fotosenzitivní reakci po expozici světlu. Doporučuje se použít gumové rukavice a chránit oči.

PhotoBarr je určen pouze k jednorázovému použití a jakýkoliv nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Náhodná expozice

PhotoBarr není primárně dráždivou látkou pro oči, ani pro kůži. Nicméně, vzhledem k potenciálu vyvolávat fotosenzitivitu, může být PhotoBarr dráždivou látkou pro oči a/nebo kůži za přítomnosti jasného světla. Během přípravy a/nebo podávání je důležité vyhnout se kontaktu s očima a s pokožkou. V případě předávkování musí být osoba, která je náhodně předávkována, chráněna před jasným světlem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/272/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. března 2004
Datum posledního prodloužení: 4. března 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PhotoBarr 75 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 75 mg porfimerum naticum. Po rozpuštění obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg/ml porfimeru sodného

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Tmavočervený až červenohnědý lyofilizovaný prášek nebo solidifikovaný lyofilizát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fotodynamická terapie (PDT) s přípravkem PhotoBarr je indikována k ablaci dysplasie těžkého stupně u pacientů s Barrettovým jícnem (BJ).

4.2 Dávkování a způsob podání

Fotodynamickou terapii PhotoBarrem by měl provádět nebo vést pouze lékař se zkušenostmi s endoskopickými laserovými výkony. Tento přípravek lze podávat pouze v případě, že je bezprostředně k dispozici personál zkušený v diagnostice a léčbě anafylaxe a potřebný materiál.

Dávkování

Doporučené dávkování PhotoBarru je 2 mg/kg tělesné hmotnosti.

Rekonstituovaný roztok PhotoBarr (ml) = $\frac{\text{hmotnost pacienta (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x hmotnost pacienta

Po rozpuštění je PhotoBarr tmavočervený nebo červenohnědý neprůhledný roztok.

Podávat lze pouze roztok ve kterém nejsou přítomny částice a který nejeví známky zhoršené kvality.

Fotodynamická terapie PhotoBarrem představuje dvoustupňový proces vyžadující aplikaci léčivého přípravku, tak světla. Jeden cyklus PDT spočívá v jedné injekci a jedné až dvou aplikacích světla.

V případě perzistence těžké dysplasie mohou být aplikovány další cykly terapie (nejvýše tři cykly s odstupem nejméně 90 dnů) za účelem dosažení lepší terapeutické odezvy. Přínos pro pacienta musí však vyvážit zvýšenou míru tvorby striktur (viz bod 4.8 a bod 5.1).

Progrese s rozvojem karcinomu souvisela s počtem provedených cyklů PDT. Pacienti, kteří byli léčeni jedním cyklem PDT, měli větší riziko progrese s rozvojem karcinomu než pacienti léčení dvěma nebo třemi cykly PDT (50 % versus 39 % a 11 % v příslušných případech)

Způsob podání

Pokyny pro rozpuštění před podáním jsou uvedené v bodu 6.6.

Lékaři by měli být v provádění PDT speciálně vyškoleni. Prvním stupněm PDT je podání pomalé intravenózní injekce PhotoBaru. Druhým stupněm terapie je osvit laserovým světlem po uplynutí 40 až 50 hodin po injekci PhotoBaru. Pacienti mohou podstoupit druhou aplikaci laserového světla za 96 až 120 hodin po podání.

PhotoBarr má být podáván v jedné pomalé intravenózní injekci trvající 3 až 5 minut s dávkou 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Pokud dojde k nežádoucí paravenózní aplikaci, může vzniknout poškození okolní tkáně. Je třeba dbát na to, aby se extravazace v místě injekce předešlo. Jestliže k extravazaci dojde, postiženou oblast je třeba chránit před světlem po dobu nejméně 90 dnů. Nejsou známy žádné údaje o tom, že by aplikace jiné látky do místa extravazace byla přínosem.

Přibližně za 40 až 50 hodin po podání PhotoBaru se aplikuje světlo pomocí difuzoru optického vlákna prostřednictvím centrálního kanálu centrovacího balónku. Volba kombinace difuzoru optického vlákna a balónku závisí na délce léze jícnu, která má být léčena (tabulka 1).

Tabulka 1. Kombinace difuzoru optického vlákna a balónku^a

Délka léčené Barrettovy mukózy (cm)	Velikost difuzoru optického vlákna (cm)	Velikost okénka balónku (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Pokud je to možné, segment Barrettova jícnu určený k léčbě by měl mít na proximálním i distálním konci několikamilimetrový okraj normální tkáně.

Dávky světla

Úroveň fotoaktivity je určena celkovou dávkou aplikovaného světla. Cílem je vystavit působení světla všechny oblasti těžké dysplasie a léčit Barrettův jícen po celé jeho délce. Aplikovaná dávka světla je 130 J/cm (J/cm) délky difuzoru při použití centrovacího balónku. Na základě preklinických studií se přijatelná intenzita světla pro kombinaci balónku a difuzoru pohybuje v rozmezí 175 až 270 mW/cm difuzoru.

Pro výpočet dávky světla se použije následující specifická rovnice světelné dozimetrie, a to pro všechny difuzory světelného vlákna:

$$\text{Dávka světla (J/cm)} = \frac{\text{výkon difuzoru (W)} \times \text{doba léčby (sekundy)}}{\text{Délka difuzoru (cm)}}$$

Tabulka 2 uvádí hodnoty nastavení, které by se měly použít pro aplikaci dávky v nejkratším čase (intenzita světla 270 mW/cm). U laserů, jejichž celková kapacita nepřesahuje 2,5 W, byla rovněž použita druhá varianta (intenzita světla 200 mW/cm), pokud to bylo nutné.

Tabulka 2. Výkony optického vlákna a doba léčby požadovaná pro aplikaci 130 J/cm délky difuzoru s použitím centrovacího balónku

Délka okénka balónku (cm)	Délka difuzoru (cm)	Intenzita světla (mW/cm)	Požadovaný výkon difuzoru ^a (W)	Doba léčby (s)	Doba léčby (min:s)
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 Naměřeno při ponoření difuzoru do kyvety wattmetru a pomalém zvyšování výkonu laseru. Poznámka: U laseru by neměl být potřebný větší výkon, než 1,5 násobek požadovaného výkonu difuzoru. Pokud bude vyžadováno více, systém je třeba zkontrolovat.

K předlčení nodulů se použijí krátké difuzory optického vlákna ($\leq 2,5$ cm) s energií 50 J na 1 cm délky difuzoru, a to při prvním léčebném zákroku laserovým světlem před standardní léčbou pomocí balónku nebo při opakované léčbě „přeskočených“ (vynechaných) oblastí („skip areas“) po prvním léčebném zákroku laserovým světlem. Při této léčbě se používá difuzor optického vlákna bez balónku a se světelnou intenzitou 400 mW/cm. Tabulka 3 uvádí seznam vhodných výkonů optického vlákna a doby léčby při světelné intenzitě 400 mW/cm.

Tabulka 3. Krátké difuzory optického vlákna k použití bez centrovacího balónku k aplikaci energie 50 J na 1 cm délky difuzoru při světelné intenzitě 400 mW/cm.

Délka difuzoru (cm)	Požadovaný výkon difuzoru ^a (W)	Doba léčby (s)	Doba léčby (min:s)
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

^a Naměřeno při ponoření difuzoru do kyvety wattmetru a pomalém zvyšování výkonu laseru. Poznámka: U laseru by neměl být potřebný větší výkon, než 1,5 násobek požadovaného výkonu difuzoru. Pokud bude vyžadováno více, systém je třeba zkontrolovat.

První aplikace světla

Při prvním ošetření světlem se léčí nejvýše 7 cm Barrettovy sliznice pomocí odpovídající velikosti centrovacího balónku a difuzoru optického vlákna (Tabulka 1). Bude-li to možné, segment vybraný pro první aplikaci světla by měl zahrnovat všechny oblasti těžké dysplasie. Pokud to rovněž bude možné, segment Barrettova jícnu vybraný pro první aplikaci světla by měl mít několikamilimetrový okraj normální tkáně na proximálním i distálním konci. Noduly je třeba předléčit dávkami světelné energie 50 J/cm délky difuzoru krátkým difuzorem optického vlákna ($\leq 2,5$ cm) umístěným přímo proti nodulům s následným standardním použitím balónku, jak je shora uvedeno.

Opakovaná aplikace světla

Druhá aplikace laserového světla může být provedena v oblasti již dříve léčeného segmentu, v němž se nachází „přeskočená oblast“ (tj. oblast bez dostatečné odezvy sliznice - „skip area“), a to pomocí krátkého difuzoru optického vlákna ($\leq 2,5$ cm) při dávce světelné energie 50 J/cm délky difuzoru (viz Tabulka 3). Léčebný režim je shrnut v tabulce 4. U pacientů s Barrettovým jícnem > 7 cm by měla být léčena zbývající, dosud neléčená délka Barrettova epitelu, během druhého léčebného cyklu PDT nejdříve za 90 dnů.

Tabulka 4. Dysplasie těžkého stupně u pacientů s Barrettovým jícnem < 7 cm

Postup	Den studie:	Zařízení pro přenos světla	Cíl léčby
Podání PhotoBarru	Den 1	Netýká se	Absorpce látky zvyšující citlivost na světlo
Aplikace laserového světla	Den 3 ^a	Balónek 3, 5 nebo 7 cm (130 J/cm)	Fotoaktivace
Aplikace laserového světla	Den 5	Krátký difuzor optického vlákna ($\leq 2,5$ cm) (50 J/cm)	Pouze léčba „přeskočených“ oblastí

^a Diskrétní noduly obdrží počáteční aplikovanou světelnou dávku 50 J/cm (použití krátkého difuzoru) před aplikací světla prostřednictvím balónku.

Druhý léčebný cyklus PDT může být proveden nejdříve za 90 dnů po počáteční terapii. V oblasti již dříve léčeného segmentu s perzistující těžkou dysplasií nebo v oblasti nového segmentu, jestliže výchozí segment Barrettova jícnu byl delší než 7 cm, mohou být aplikovány až tři léčebné cykly PDT (mezi každou injekcí musí uplynout doba nejméně 90 dnů). Během jednoho ošetření laserovým světlem lze léčit jak reziduální, tak nové segmenty, jestliže celková délka segmentů léčených kombinací balónku a difuzoru není větší než 7 cm. V případě již dříve léčeného segmentu jícnu, pokud nedošlo k dostatečnému zhojení a/nebo nemá-li histologické vyšetření jasný výsledek, může být následný cyklus PDT odložen o další 1 až 2 měsíce.

Dodržení zvláštní péče o přesné dávkování PhotoBarru a/nebo dávky světla je klíčové, protože chybný výpočet buď dávky léčivého přípravku nebo světla může vést k méně efektivní terapii nebo mít na pacienta nepříznivý účinek. Fotodynamickou terapii PhotoBarrem by měl provádět nebo vést pouze lékař se zkušenostmi s endoskopickou fotodynamickou terapií a pouze v těch zdravotnických zařízeních, která jsou pro tento postup řádně vybavena.

Zvláštní populace

Pediatrickí pacienti

Podávání PhotoBarru dětem do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Úprava dávky podle věku není nutná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vliv zhoršené funkce ledvin na expozici pacienta porfimeru sodnému nebyl hodnocen (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

Vliv zhoršené funkce jater na expozici pacienta porfimeru sodnému nebyl hodnocen (viz bod 4.3 a 4.4)

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku, jiné porfyriny nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Porfyrie.
- Těžké poškození ledvin a/nebo jater.
- Jícnové nebo žaludeční varixy nebo jícnové ulcerace > 1 cm v průměru.
- Tracheo-ezofageální nebo broncho-ezofageální píštěl.
- Podezření na erozi velké krevní cévy s ohledem na riziko masivního, potenciálně fatálního krvácení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost a zejména bezpečnost PDT s PhotoBarrem nebyla stanovena u pacientů s kontraindikací ezofagektomie a u pacientů, kteří nejsou k tomuto výkonu vhodní. Fotodynamická terapie s PhotoBarrem byla výhradně studována u pacientů, kteří netrpěli závažným onemocněním, jako je pokročilé městnavé srdeční selhávání nebo těžké plicní onemocnění, které by mohlo limitovat vhodnost pacienta k chirurgickým výkonům.

V klinických studiích byla PDT s PhotoBarrem testována pouze u pacientů, kteří byli léčeni ablativní terapií mukózy poprvé. Bezpečnost a účinnost u pacientů s předchozí jinou neúspěšnou lokální ablativní léčbou mukózy nebyla hodnocena.

Starší pacienti

U pacientů starších 75 let může existovat vyšší riziko respiračních nežádoucích příhod, jako je pleurální výpotek a dyspnoe.

Plicní nebo srdeční onemocnění

Pacienti s plicním nebo srdečním onemocněním či s anamnézou těchto chorob by měli být léčeni s opatrností. U těchto pacientů může být vyšší riziko vzniku srdečních a plicních nežádoucích příhod, jako jsou poruchy srdečního rytmu, angina pectoris, dyspnoe, kašel, pleurální výpotek, faryngitida, atelaktáza a příhody jako dehydratace (viz rovněž bod 4.8).

Fotosenzitivita

Všichni pacienti, kteří obdrželi PhotoBarr, jsou fotosenzitivní a musí se vyhýbat expozici kůže a očí přímému slunečnímu světlu nebo jasnému světlu ve vnitřních prostorách (vyšetřovací lampy včetně zubních lamp, světla na operačních sálech, nezakryté žárovky v těsné blízkosti, neonová světla, apod.) po dobu nejméně 90 dnů od léčby, protože někteří pacienti mohou zůstat fotosenzitivní až 90 dnů nebo i déle. Během tohoto období by pacienti měli nosit tmavé sluneční brýle s průměrnou propustností pro bílé světlo $< 4\%$ ve venkovním prostředí. Fotosenzitivita je způsobena reziduálními fotoaktivními látkami přítomnými ve všech částech kůže. Expozice kůže okolnímu světlu ve vnitřních prostorách je však prospěšná, protože zbývající léčivý přípravek je postupně inaktivován světlem vyvolanou vybělovací reakcí („photo-bleaching“). Proto by pacienti během tohoto období neměli zůstat v tmavých místnostech a měli by být poučeni, aby vystavovali svou kůži obvyklému světlu ve vnitřních prostorách. Hladina fotosenzitivity se liší pro různé oblasti těla podle rozsahu dřívější expozice světlu. Před expozicí jakékoliv oblasti kůže přímému slunečnímu světlu nebo jasnému vnitřnímu světlu by pacient měl provést test na reziduální fotosenzitivitu. Malou oblast kůže by měl vystavit slunečnímu záření na 10 minut. Tkáň okolo očí může být citlivější, proto se nedoporučuje používat ke zkoušce obličej. Jestliže se neobjeví žádná fotosenzitivní reakce (erytém, edém, puchýře) do 24 hodin, pacient může obnovit normální venkovní aktivity; zpočátku ovšem musí i nadále postupovat opatrně a postupně expozici zvyšovat. Jestliže se při tomto dílčím kožním testu objeví známky fotosenzitivní reakce, pacient by měl pokračovat ve výše uvedených opatřeních po další 2 týdny před opětovným kožním testem. Pokud pacient cestuje do zeměpisné oblasti s vyšší intenzitou slunečního záření, měl by rovněž provést test úrovně fotosenzitivity. Běžná UV (ultrafialová) protisluneční stínidla nemají pro ochranu před fotosenzitivní reakcí žádný význam, jelikož fotoaktivaci způsobuje viditelné světlo.

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádná farmakokinetická ani bezpečnostní data u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě důkazů o primární hepatální/biliární eliminaci fotoaktivních látek může být u pacientů s jakýmkoliv stupněm jaterní poruchy závažnost fototoxických reakcí zvýšena a období fotosenzitivity prodlouženo. Přípravek PhotoBarr je kontraindikován u pacientů s těžkou jaterní poruchou. Pacienti s mírnou až středně těžkou jaterní poruchou by měli být jasně instruováni, že doba vyžadující preventivní opatření popsaná níže může být delší než 90 dní.

Citlivost očí

Pacientům je třeba doporučit, aby se obrátili na oftalmologa, jestliže si po PDT léčbě s PhotoBarrem povšimnou jakýchkoliv změn vidění.

Přecitlivělost

Byly hlášeny akutní alergické reakce včetně anafylaxe. V případě alergické reakce je nutné zahájit příslušná opatření (dle léčebných standardů) a fotodynamická terapie (PDT) již nesmí být znovu podána. Tento léčivý přípravek lze podávat pouze v případě, že je bezprostředně k dispozici personál zkušený v diagnostice a léčbě anafylaxe a potřebný materiál.

Bolest na prsou z jiných než kardiovaskulárních příčin

Po PDT léčbě si pacienti mohou stěžovat na substernální bolesti na hrudi způsobené zánětlivou odezvou v místě terapie. Tyto bolesti mohou dosáhnout intenzity opravňující použití krátkodobých opiátových analgetik.

Stenóza jícnu

Profylaktické podání kortikosteroidů za účelem omezení tvorby striktur se během PDT nedoporučuje, jelikož se při jejich použití neprokázalo snížení tvorby striktur, ale naopak možné zhoršení.

Jídlo a pití pacientů

PDT s PhotoBarrem pravidelně způsobuje dysfagii, odynofagii, nauzeu a zvracení. Z tohoto důvodu by měli být pacienti instruováni, aby během prvních dnů (až do 4 týdnů) po aplikaci laserového světla přijímali tekutou stravu. Pacienti by měli být poučeni, že jestliže nebude možné přijímat stravu a/nebo nápoje nebo pokud dojde k opakovanému zvracení, mají se dostavit do zdravotnického zařízení k aplikaci intravenózních tekutin, bude-li to nutné.

Použití před radioterapií nebo po ní

Jestliže se má PDT použít před radioterapií nebo po ní, je třeba dodržet dostatečný časový odstup, aby zánětlivá reakce vyvolaná prvním zákrokem ustoupila před zahájením druhého zákroku.

Tromboembolie

Může dojít ke zvýšení rizika tromboembolických příhod, zvláště u pacientů dlouhodobě imobilizovaných, po rozsáhlých operacích či při výskytu jiných rizikových faktorů tromboembolie.

Následná péče

Údaje o dlouhodobých účincích PhotoBarru (delší než 2 roky) nejsou v současnosti k dispozici. Ošetřující lékař by si měl být rovněž vědom možnosti skvamózního přerůstání a rizika přehlédnutí karcinomu. Navzdory možné endoskopické parciální nebo kompletní obnově normálního dlaždicového epitelu, je třeba pokračovat v adekvátním a důsledném sledování. V klinických studiích s PhotoBarrem bylo následné sledování prováděno každé tři měsíce nebo každých šest měsíců poté, co čtyři konsekutivní bioptické výsledky již neprokázaly žádnou další těžkou dysplasii (viz bod 5.1). Dostupnou léčbu a zásady dalšího sledování je třeba individuálně posoudit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie lékových interakcí s PhotoBarrem zaměřené na farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky nebyly provedeny.

Studie farmakodynamických interakcí prokázaly, že kortikosteroidy podané před nebo souběžně s PDT za účelem omezení tvorby striktur, mohou snížit bezpečnost léčby.

Je možné, že souběžné podání jiných fotosenzibilizujících látek (např. tetracyklinů, sulfonamidů, fenothiazinů, sulfonylurey, hypoglykemik, thiazidových diuretik, griseofulvinu a fluorochinolonů) by mohlo zvýšit intenzitu fotosenzitivní reakce.

PDT s PhotoBarrem vyvolává přímé intracelulární poškození spuštěním reakcí řetězce radikálů, které poškozují mezibuněčné membrány a mitochondrie. Ke tkáňovému poškození rovněž dochází následkem ischemie navozené vasokonstrikcí, aktivací a agregací krevních destiček a srážením krve. Výzkum na zvířatech a tkáňových kulturách naznačil, že efekt PDT může být ovlivněn mnoha aktivními látkami, jejichž možné příklady jsou dále uvedeny. Nejsou dostupná žádná humánní data, která by tyto možnosti podporovala nebo vyvracela.

Předpokládá se, že sloučeniny, které potlačují aktivní kyslík nebo radikály vznikající jako reakční meziprodukty, například dimethylsulfoxid, β -karoten, etanol, formiát a mannitol, by snižovaly aktivitu PDT. Preklinické údaje rovněž naznačují, že by se PDT s PhotoBarrem mohla vzájemně ovlivňovat s tkáňovou ischemií, allopurinolem, blokátory kalciových kanálů a některými inhibitory syntézy

prostaglandinů. Léčivé přípravky, která snižují krevní srážlivost, omezují vasokonstrikci nebo agregaci krevních destiček, např. inhibitory thromboxanu A₂, by mohla snížit účinnost PDT.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o podávání porfimeru sodného těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Porfimer sodný by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Ženy ve fertilním věku musí používat před léčbou, během ní a ještě po dobu 90 dní po jejím ukončení účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se porfimer sodný vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů porfimer sodný do mateřského mléka přecházel. Kojení musí být před započetím léčby ukončeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Pro aplikaci PDT může být zapotřebí sedace pacienta a následné opatrnosti. Pacienti by neměli řídit ani obsluhovat stroje po aplikaci léčby laserovým světlem, pokud byla pacientovi při zákroku podána sedativa.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

Všichni pacienti, kterým byl aplikován PhotoBarr, jsou fotosenzitivní a musí se vyhnout slunečnímu světlu a jasnému osvětlení ve vnitřních prostorách (viz bod 4.4). V otevřené farmakokinetické studii došlo ke vzniku fotosenzitivní reakce u všech 24 zdravých subjektů; reakce byla charakterizována erytematózní vyrážkou a edémem a měla mírnou až střední intenzitu. Fotosenzitivní reakce se primárně objevila na obličeji, rukou a na krku, tedy v partiích kůže, které jsou nejnáchylnější k nežádoucí náhodné expozici slunečnímu záření. V oblastech výskytu fotosenzitivní reakce se rovněž objevily ostatní méně časté kožní projevy, jako zvýšený růst vlasů, diskolorace kůže, kožní noduly, tvorba vrásek a fragilita kůže. Tyto projevy lze přisoudit stavu pseudoporfyrie (dočasně léčivým přípravkem navozené kožní porfyrii). Frekvence a povaha fotosenzitivních reakcí zaznamenaných v této studii se neshoduje s dokumentovanou incidencí pozorovanou v předchozích klinických studiích u pacientů s maligními nádory (přibližně 20 %) a ani s incidencí spontánně hlášených reakcí během komerčního použití PhotoBarru (< 20 %). Je možné, že za vyšší frekvenci fotosenzitivních reakcí může odpovídat dlouhodobá expozice světlu na oddělení, kde probíhal klinický výzkum, nebo náhodná nežádoucí expozice slunečnímu záření po propuštění. Aktivnější životní styl zdravých a relativně mladších subjektů v porovnání s pacienty trpícími maligním nádorem mohl být rovněž faktorem, který přispěl ke vzniku uvedených fotosenzitivních reakcí.

Skupina léčená PDT s PhotoBarrem plus omeprazol (PDT + OM) byla v kontrolované klinické studii porovnávána se skupinou léčenou omeprazolem samotným (OM) u pacientů s Barrettovým jícnem s těžkou dysplasií. Ve skupině PDT + OM bylo léčeno 133 pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly fotosenzitivní reakce (69%), ezofageální stenóza (40%), zvracení (32 %), bolesti na hrudi nekardiálního původu (20 %), horečka (20 %), dysfagie (19 %), zácpa (13 %), dehydratace (12 %) a nauzea (11 %). Většina z těchto hlášených reakcí měla lehkou až střední intenzitu.

b. Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny přehledně v tabulce 5 podle orgánové klasifikace a frekvence výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($> 1/10$); časté ($>1/100$, $<1/10$); méně časté ($>1/1000$, $<1/100$); s neznámou četností (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Souhrn nežádoucích účinků při podávání porfimeru sodného

<u>Infekce a infestace</u>	
Méně časté:	Bronchitida, plísňová infekce nehtů, sinusitida, kožní infekce
S neznámou četností:	Zánět plic
<u>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</u>	
Méně časté:	Bazaliom, lentigo
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	
Méně časté:	Leukocytóza
S neznámou četností:	Anémie
<u>Poruchy imunitního systému</u>	
S neznámou četností:	Přecitlivělost
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	
Velmi časté:	Dehydratace*
Časté:	Snížená chuť k jídlu, elektrolytová dysbalance
Méně časté:	Hypokalémie
<u>Psychiatrické poruchy</u>	
Časté:	Úzkost, nespavost
Méně časté:	Neklid
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Časté:	Bolesti hlavy, parestézie, dysgeuzie
Méně časté:	Závratě, hypoestézie, třes
<u>Poruchy oka</u>	
Méně časté:	Iritace očí, edém očí
S neznámou četností:	Katarakta
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>	
Méně časté:	Hluchota, tinnitus, zhoršení tinnitu
<u>Srdeční poruchy</u>	
Časté:	Tachykardie, bolesti na hrudi
Méně časté:	Angina pectoris, fibrilace síní, flutter síní, nepříjemné pocity na hrudi
<u>Cévní poruchy</u>	
Méně časté:	Hypertenze, hemoragie, návaly, hypotenze, ortostatická hypotenze
S neznámou četností:	Embolie, hluboká žilní trombóza, flebitida
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>	
Časté:	Pleurální výpotek, faryngitida, atelektáza, dyspnoe
Méně časté:	Dušení, dyspnoe při námaze, hemoptýza, hypoxie, nazální kongesce, aspirační pneumonie, produktivní kašel, respirační útlum, kongesce respiračního traktu, pískoty

<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
<i>Velmi časté:</i>	Získaná ezofageální stenóza*, zvracení*, dysfagie, zácpa, nauzea*
<i>Časté:</i>	Škytavka, odynofagie, průjem, dyspepsie, ulcerace jícnu, bolesti horních partií břicha*, bolesti břicha, hemateméza, bolesti v oblasti jícnu, říhání, meléna (hematochezie), ezofageální poruchy, regurgitace jídla, abdominální rigidita, spasmus jícnu, ezofagitis.
<i>Méně časté:</i>	Řídká stolice, ulcerativní ezofagitida, abdominální diskomfort, abdominální distenze, bolesti v dolních partiích břicha, získaná stenóza pyloru, rozpraskané rty, kolitida, flatulence, gastritida, gastrointestinální hemoragie, zápach z úst, ezofageální hemoragie, ezofageální perforace.
<i>S neznámou četností:</i>	Tracheoezofageální píštěl, gastrointestinální nekróza
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	
<i>Velmi časté:</i>	Fotosenzitivní reakce
<i>Časté:</i>	Svědění, vyrážka, fragilita kůže, diskolorace kůže, vředy kůže, exfoliativní dermatitida, suchá kůže, milia, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, jizvení, hyperpigmentace kůže, kožní léze, kožní noduly, urtikárie.
<i>Méně časté:</i>	Studený pot, dermatitida, abnormální růst vlasů, zvýšená tendence k tvorbě modřin, keloidní jizvy, noční pocení, fotosenzitivní vyrážka, makulózní vyrážka, vyrážka s tvorbou šupin a strupů na kůži, bolestivost kožních jizev, vitiligo.
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>	
<i>Časté:</i>	Bolesti v zádech, bolesti končetin
<i>Méně časté:</i>	Kontraktura kloubu, snížený rozsah hybnosti kloubu, bolesti na hrudi muskuloskeletálního původu, plantární fascitida
<u>Poruchy ledvin a močových cest:</u>	
<i>Méně časté:</i>	Močová retence
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u>	
<i>Méně časté:</i>	Gynekomastie
<u>Vrozené, familiární a genetické vady</u>	
<i>Méně časté:</i>	Pigmentový névus
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	
<i>Velmi časté:</i>	Horečka
<i>Časté:</i>	Ztuhlost, únava
<i>Méně časté:</i>	Pocit horkosti, erytém v místě injekce, letargie, malátnost, periferní otoky, bolesti, otok s tvorbou jamek po působení tlaku, tepelná intolerance, slabost
<u>Vyšetření</u>	
<i>Časté:</i>	Úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné teploty
<i>Méně časté:</i>	Snížení hladin albuminu v krvi, zvýšení hladin chloridů v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi, pokles hematokritu, pokles hemoglobinu, pokles saturace kyslíkem, snížení celkové hladiny proteinů.
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>	
<i>Časté:</i>	Bolesti po výkonu, abraze
<i>Méně časté:</i>	Puchýře, hemoragie po výkonu

* viz bod c.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Ze všech závažných nežádoucích příhod ve skupině PhotoBarr PDT + OM bylo 44 případů (23,1 %) spojováno s léčbou. Nejčastěji hlášenou závažnou nežádoucí příhodou související s léčbou byla dehydratace (4 %), která se vyskytla u 5 pacientů. Většina závažných nežádoucích příhod byly

gastrointestinální poruchy (8% - 11 pacientů); zejména nauzea (3 % - 4 pacienti), zvracení (3 % - 4 pacienti) a bolesti v horní abdominální krajině (2% - 2 pacienti).

Většina z případů ezofageální stenózy (jež zahrnovala zúžení jícnu a striktury jícnu) spojených s léčbou a hlášených ve skupině PhotoBarr PDT + OM byly případy lehké až střední intenzity (92%). Všechny výskyty striktur byly považovány za související s léčbou a jeden z nich byl považován za závažný (1 %).

Během prvního cyklu léčby byla pozorovaná frekvence výskytu ezofageálních striktur 12 %. Míra výskytu striktur vzrostla na 32 %, jestliže bylo přistoupeno k druhému cyklu léčby, a to zvláště v oblastech, kde oblast druhé léčby překrývala oblast první léčby a vystoupila na 10% u pacientů, kteří obdrželi třetí cyklus léčby. Většina těchto případů byla mírné až střední intenzity a byla zvládnuta pomocí jedné až dvou dilatací. U osmi procent případů byla intenzita těžká a vyžadovala mnohočetné dilatace (6 - > 10). Vznik stenózy jícnu nelze omezit ani eliminovat použitím steroidů.

4.9 Předávkování

PhotoBarr

Neexistují žádné informace o předávkování způsobeném PhotoBarrem. Nebyly hlášeny žádné pozorovatelné nežádoucí účinky, když byla doporučená dávka léčivého přípravku 2 mg/kg místo doporučeného jednorázového podání podána dvakrát s odstupem dvou dnů (10 pacientů) a třikrát během dvou týdnů (1 pacient) reakce.. Účinek předávkování na trvání fotosenzitivity není znám. Pokud se PhotoBarr předávkuje, nesmí se přistoupit k laserové léčbě. V případě předávkování by pacient měl chránit oči a kůži před přímým slunečním světlem nebo jasným světlem ve vnitřních prostorách po dobu 90 dnů. V tuto dobu by pak měl provést test reziduální fotosenzitivity (viz bod 4.4). Porfimer sodný není dialyzovatelný.

Laser

Dávky světla dva až třikrát vyšší než jsou doporučené dávky byly aplikovány několika pacientům se superficiálními endobronchiálními tumory. U jednoho pacienta se vyskytla život ohrožující dyspnoe; a u ostatních pacientů nedošlo k žádným zjevným komplikacím. Po předávkování světlem lze očekávat intenzivnější symptomy a poškození normální tkáně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: senzibilizátory pro fotodynamickou/radiční terapii, ATC kód: L01XD01

Mechanismus působení

Porfimer sodný je směs jednotek porfyrinu, které jsou vzájemně propojeny do řetězců dvou až osmi jednotek. Cytotoxické působení porfimeru sodného je závislé na světle a kyslíku. Fotodynamická terapie s přípravkem PhotoBarr je dvoustupňovým procesem. Prvním stupněm je intravenózní aplikace PhotoBarru. Odstranění přípravku z tkání trvá 40-72 hodin; tumory, kůže a orgány retikuloendoteliálního systému však zadržují porfimer sodný po delší dobu. Druhým stupněm terapie je osvětlení cílové oblasti laserovým světlem o vlnové délce 630 nm. Terapeutické selektivity pro tumor a dysplastickou tkáň je dosaženo částečně díky selektivní retenci porfimeru sodného, zejména však selektivní aplikací světla. Buněčné poškození navozené PDT s porfimerem sodným vzniká jako následek šíření reakcí volných radikálů. K iniciaci radikálů může dojít poté, kdy porfimer sodný absorbuje světlo a přejde do excitovaného stavu. Spinový přechod z porfimeru sodného na molekulární kyslík může pak generovat kyslík ve stavu zrodu. Při následných reakcích volných radikálů se tvoří superoxidové a hydroxylové radikály. Ke smrti nádorových buněk dochází také prostřednictvím ischemické nekrózy, k níž dochází po cévní okluzi, jež se jeví částečně zprostředkovaná uvolněním tromboxanu A₂. Laserová terapie indukuje fotochemický, nikoliv tepelný efekt. Nekrotická reakce a doprovodná zánětlivá odpověď se vyvíjejí během několika dnů.

Klinická účinnost

Skupina pacientů léčená PDT s PhotoBarrem plus omeprazol (PDT + OM) (n=183) byla v kontrolované klinické studii porovnávána se skupinou pacientů léčenou omeprazolem samotným (OM) (n=70). Pacienti vhodní k zařazení do této studie museli mít diagnózu Barrettova jícnu s biopsicky verifikovanou dysplasií těžkého stupně. Pacienti byli ze studie vyloučeni, pokud se prokázala přítomnost invazivního karcinomu jícnu, pokud měli v anamnéze maligní nádorové onemocnění s výjimkou kožního nádoru nemelanomového typu nebo pokud již dříve absolvovali PDT v oblasti jícnu. Dalším vylučovacím kritériem byla kontraindikace použití omeprazolu.

Pacienti randomizovaní k léčbě pomocí PDT obdrželi PhotoBarr v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti v pomalé intravenózní injekci trvající po dobu 3 až 5 minut. Po injekci PhotoBarru bylo aplikováno jedno nebo 2 ošetření laserem. První ošetření laserovým světlem bylo provedeno za 40-50 hodin po injekci a druhé ošetření, pokud bylo indikováno, za 96-120 hodin po injekci. Současné podávání omeprazolu (20 mg dvakrát denně) bylo započato nejméně 2 dny před aplikací injekce PhotoBarru. Pacienti randomizovaní k léčbě omeprazolem samotným obdrželi omeprazol perorálně v dávce 20 mg dvakrát denně a dostávali jej po celou dobu studie.

Pacienti byli sledováni každé 3 měsíce, dokud výsledky 4 konsekutivních kontrolních biopsických vyšetření prováděných jednou za čtvrt roku nebyli negativní s ohledem na těžkou dysplasi a dále dvakrát do roka, dokud poslední zařazený pacient nedokončil minimálně 24 měsíční kontrolní sledování po randomizaci.

Léčba PDT s PhotoBarrem a omeprazolem byla v eliminaci těžké dysplasie u pacientů s Barrettovým jícnem účinná. Závěrečná analýza provedená po dokončení minimálně 24 měsíčního sledovacího období ukázala, že statisticky signifikantní procento pacientů (77%) ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem vykazovalo kompletní ablací těžké dysplasie v porovnání s 39 % pacientů ve skupině léčené omeprazolem samotným ($p<0,0001$). U 52% pacientů ve skupině léčené PDT a omeprazolem byl prokázán normální dlaždicový epitel a u 59% pacientů byla ověřena absence dysplasie v porovnání se 7% a 14% pacientů ve skupině léčené samotným omeprazolem ($p<0,0001$). Tyto výsledky potvrzují závěry získané po dokončení minimálně 6 měsíčního sledovacího období, které zjistily ablací těžké dysplasie u 72% pacientů ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem v porovnání se 31% pacientů léčených omeprazolem samotným. U 41% pacientů byl prokázán normální dlaždicový epitel a u 49% pacientů byla ověřena absence dysplasie.

Na konci nejméně dvouletého dalšího sledování došlo k progresi s rozvojem karcinomu u 13% pacientů ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem v porovnání s 28% pacientů léčených omeprazolem samotným, a to v populaci sledované na principu „intent-to-treat“ (ITT). Podíl pacientů, u kterých došlo k progresi a vzniku karcinomu, byl statisticky nižší ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem než ve skupině léčené omeprazolem samotným ($p=0,0060$). Křivky přežití ukázaly, že na konci celého sledovacího období pacienti ve skupině léčené PDT s PhotoBarrem a omeprazolem měli 83% šanci být bez karcinomu v porovnání s 53% šancí pacientů ve skupině léčené omeprazolem samotným. Porovnání mezi křivkami přežití u obou ramen léčby s použitím log-rank testu prokázalo statisticky významný rozdíl mezi křivkami obou skupin v ITT populaci ($p=0,0014$), což naznačuje signifikantní prodloužení doby do progresu s rozvojem karcinomu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika porfimeru sodného byla studována u 12 pacientů s endobronchiálním karcinomem a u 23 zdravých jedinců (11 mužů a 12 žen), kterým byla podána dávka 2 mg/kg porfimeru sodného pomalou intravenózní injekcí. Vzorky plazmy byly získány z období až 56 dnů (pacienti) nebo 36 dnů (dobrovolníci) po aplikaci injekce.

U pacientů byla střední vrcholová plazmatická koncentrace (C_{max}) 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (variační koeficient 61%, rozmezí 39-222), zatímco u dobrovolníků byla C_{max} 40 $\mu\text{g/ml}$ a AUC_{inf} byla 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Distribuce

In vitro vazba porfimeru sodného na protein lidského séra je kolem 90 % a je nezávislá na koncentraci mezi 20 a 100 µg/ml.

Eliminace

Porfimer sodný je u pacientů pomalu uvolňován z organismu, se střední CL_T 0,859 ml/h/kg (variační koeficient 53%).

Pokles hladin léčiva v séru probíhal biexponenciálně s pomalou distribuční fází a velmi dlouhou eliminační fází, která započala přibližně za 24 hodin po injekci. Střední eliminační poločas ($t_{1/2}$) byl u pacientů 21,5 dne (variační koeficient 26 %, rozmezí 264-672) a 17 dnů u dobrovolníků.

Zvláštní skupiny populace

Vliv zhoršené funkce ledvin a jater na účinky porfimeru sodného nebyl hodnocen (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Pohlaví nemělo žádný vliv na farmakokinetické parametry s výjimkou t_{max} , který byl u žen přibližně 1,5 hodiny a u mužů 0,17 hodiny. V době zamýšlené fotoaktivace, 40 až 50 hodin po injekci, byl farmakokinetický profil porfimeru sodného u mužů i u žen velmi podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Porfimer sodný nebyl mutagenní při standardních testech genotoxicity za nepřítomnosti světla. Porfimer sodný byl po aktivaci světlem mutagenní při některých testech *in vitro*.

Studie reprodukční toxicity nebyly dostatečné k tomu, aby potvrdily bezpečnost porfimeru sodného během těhotenství, protože nebyla použita žádná světlená aktivace. V těchto studiích se u potkanů a králíků objevila fetotoxicita, nikoliv však teratogeničita, a to pouze při aplikaci hodnocených intravenózních dávek (4 mg/kg a vyšších) a při vyšší frekvenci (denní), ve srovnání s klinickým použitím.

Předklinické studie uvádějí, že k vylučování komponent PhotoBarru dochází primárně stolicí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky vyjma těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek: 3 roky.

Po rozpuštění: okamžitě použijte (do 3 hodin).

Po rozpuštění by měl být PhotoBarr okamžitě použit (do 3 hodin) a měl by být chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 3 hodin při teplotě 23°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím odpovědností uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu a injekční lahvičce za „Použitelné do“.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku viz bod 6.3

6.5 Druh obalu a velikost balení

75 mg prášku v injekční lahvičce (sklo typu I, objem 40 ml) se zátkou z šedého butylkaučuku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro rozpouštění

75 mg PhotoBarru v injekční lahvičce se musí rozpustit v 31,8 ml 5% injekčního roztoku glukózy, aby bylo dosaženo konečné koncentrace porfimeru sodného 2,5 mg/ml injekčního roztoku.

Neužívejte jiná rozpouštědla. Nesmíchejte PhotoBarr s dalšími léčivými přípravky ve stejném roztoku. Je třeba připravit dostatečný počet injekčních lahviček s PhotoBarrem, aby pacient obdržel dávku 2 mg/kg na základě dále uvedeného výpočtu. Pro většinu pacientů (do hmotnosti 75 kg) budou dostačující dvě injekční lahvičky s 75 mg PhotoBarru. Na každých dalších 7,5 kg tělesné hmotnosti bude třeba jedna injekční lahvička s 15 mg PhotoBarru.

Rozlití přípravku a likvidace

Rozlitý přípravek PhotoBarr by měl být setřen navlhčeným hadříkem. Je třeba se vyhnout kontaktu s pokožkou a s očima vzhledem k potenciální fotosenzitivní reakci po expozici světlu. Doporučuje se použít gumové rukavice a chránit oči.

PhotoBarr je určen pouze k jednorázovému použití a jakýkoliv nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Náhodná expozice

PhotoBarr není primárně dráždivou látkou pro oči, ani pro kůži. Nicméně, vzhledem k potenciálu vyvolávat fotosenzitivitu může být PhotoBarr dráždivou látkou pro oči a/nebo kůži za přítomnosti jasného světla. Během přípravy a/nebo podávání je důležité vyhnout se kontaktu s očima a s pokožkou. V případě předávkování musí být osoba, která je náhodně předávkována, chráněna před jasným světlem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/272/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. března 2004

Datum posledního prodloužení: 4. března 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Francie

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se dohodne na podrobnostech ohledně edukačních materiálů s příslušným národním kompetentním úřadem, aby bylo zajištěno, že všichni zdravotničtí pracovníci, kteří budou předepisovat anebo vydávat přípravek PhotoBarr, obdrží následující:

- Návod k preskripci
- Skládačka k preskripci
- Návod pro podávání a monitorování určený pro zdravotnické pracovníky
- Karta pacienta
- Návod pro pacienta

Edukačním materiálem musí obsahovat následující *klíčové součásti*:

Návod k preskripci a skládačka k preskripci

- Edukační nástroje jsou navrženy tak, aby pomáhaly lékařům optimalizovat poměr přínosu a rizika léčby porfimerem.
- Pacienti NESMÍ být porfimerem léčeni, pokud:
 - o trpí těžkým onemocněním jater,
 - o trpí tracheální nebo bronchoesofageální píštělí,
 - o mají suspektní eroze velkých krevních cév.
- Je třeba opatrnosti u pacientů se středně těžkým jaterním onemocněním.
- Před zahájením terapie
 - o by měl být proveden skríníng typu kůže pacienta,
 - o pacienti by si měli být vědomi dlouhého poločasu porfimeru a toho, že může být sloučenina aktivována světlem,
 - o pacienti by se měli vyhýbat expozici světlu po dobu 60 – 90 dnů po expozici,
 - o všichni pacienti by měli vědět, že ochranné prostředky proti UV záření nejsou účinné při ochraně před viditelným světlem, které porfimer aktivuje.
 - o Pacienti by si měli být vědomi potenciálních rizikových faktorů (fototyp kůže a poškození jater).
 - o Pacienty je třeba instruovat, že mají vyhledat lékařskou pomoc, pokud se během nebo po terapii porfimerem objeví příznaky fotosenzitivity.

Návod pro podávání a monitorování určený pro zdravotnické pracovníky

- Je důležité dodržovat přesně správné kroky pro rozpuštění a podávání porfimeru.
- Je důležité mít příslušnou dávku světla a správné nastavení laseru.
- Nespotřebovaný přípravek a jakýkoliv odpad je nutno zlikvidovat v souladu s místními předpisy.
- Zdravotníci by si měli být vědomi vedlejších účinků, které se mohou při léčbě nebo krátce po ní objevit a měli by vědět, jak je léčit.
- Pacienti by měli být upozorněni na možnost vzniku dlouhodobých vedlejších účinků, zejména fotosenzitivity a na potřebu vyhledání lékařské pomoci, pokud se vedlejší účinky objeví.
- Zaznamenejte typ kůže pacienta a datum injekce do karty pacienta.

Karta pacienta

- Je nutné, aby tuto kartu pacient ukázal jakémukoliv lékaři, který ho léčí.
- Je třeba je informovat, že PhotoBarr
 - o zůstává v těle po dobu 60 – 90 dnů po aplikaci injekce,
 - o je aktivován viditelným světlem,
 - o existuje zvýšené riziko fotosenzitivity (přecitlivělost na světlo).
 - o Exponovaná kůže zčervená a bude způsobovat potíže u většiny případů, ale těžké případy fotosenzitivity jsou také možné.
 - o Komerčně dostupné ochranné prostředky proti slunci nejsou účinné v prevenci citlivosti způsobené světlem.
 - o Fotosenzitivitě je možné předcházet pouze zabráněním expozice slunci po dobu 90 dnů po aplikaci injekce přípravku PhotoBarr.
- Neměli byste být léčeni PhotoBarrem, pokud máte těžké jaterní onemocnění (například cirhózu).
- Měl by u vás být proveden skríníng typu kůže.
- Místo na kartě určené lékaři pro záznam typu kůže a datum injekce.

Návod pro pacienta

- Stručné základní informace a úvod do problematiky Barrettova jícnu a dysplazie vysokého stupně.
- Co je fotodynamická terapie.
- Pacienti by měli informovat svého lékaře **předtím**, než zahájí léčbu, pokud trpí těžkou jaterní chorobou.
- Je třeba je informovat, že PhotoBarr
 - o zůstává v těle po dobu 60 – 90 dnů po aplikaci injekce,
 - o je aktivován viditelným světlem,
 - o existuje zvýšené riziko fotosenzitivity (přecitlivělost na světlo).
 - o Exponovaná kůže zčervená a bude způsobovat potíže u většiny případů, ale závažné případy fotosenzitivity jsou také možné.
 - o Komerčně dostupné ochranné prostředky proti slunci nejsou účinné v prevenci citlivosti způsobené světlem.
- Fotosenzitivitě je možné předcházet pouze zabráněním expozice slunci po dobu 90 dnů po aplikaci injekce přípravku PhotoBarr.
- Je důležité, aby pacienti řekli svému lékaři, že byli vystaveni slunečnímu světlu poté, co byli léčeni přípravkem PhotoBarr.
- Existuje množství potenciálních vedlejších účinků, o nichž by měli pacienti vědět.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny ve verzi 2 plánu řízení rizik (RMP) uvedeném v modulu 1.8.2. Žádosti o registraci, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na žádost EMEA

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička – 15 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PhotoBarr 15 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku
Porfimerum natrium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 15 mg porfimeru sodného. Po rozpuštění jeden ml obsahuje 2,5 mg porfimeru sodného.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Po rozpuštění chraňte před světlem a použijte do 3 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/272/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š. :

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Odůvodnění neuvedení informace v Braillově písmu přijato

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Injekční lahvička 15 mg - 7 ml****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

PhotoBarr 15 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku
Porfimerum natrium
Pro intravenózní použití

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

15 mg

6. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička – 75 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PhotoBarr 75 mg , prášek pro přípravu injekčního roztoku
Porfimerum natrium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 75 mg porfimeru sodného. Po rozpuštění obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg porfimeru sodného.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního roztoku - 1 injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rozpuštění chraňte před světlem a použijte do 3 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/272/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š. :

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Odůvodnění neuvedení informace v Braillově písmu přijato

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
Injekční lahvička 75 mg - 40 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

PhotoBarr 75 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku
Porfimerum natrium
Pro intravenózní použití

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

75 mg

6. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

PhotoBarr 15 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku. Porfimerum natrium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete

1. Co je PhotoBarr a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete PhotoBarr používat.
3. Jak se PhotoBarr používá.
4. Možné nežádoucí účinky.
5. Jak PhotoBarr uchovávat.
6. Další informace.

1. CO JE PHOTOBARR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

PhotoBarr je světlem aktivované léčivo používané při fotodynamické léčbě (PDT) v kombinaci s červeným laserovým světlem, které nepálí. PDT specificky zacílí a zničí abnormální buňky.

PhotoBarr se používá k odstranění dysplasie těžkého stupně (buňky s atypickými změnami, které zvyšují riziko vzniku zhoubného nádoru) u pacientů s Barrettovým jícnem.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PHOTOBARR POUŽÍVAT

Nepoužívejte PhotoBarr

- pokud jste alergičtí (hypersenzitivní) na porfimer sodný nebo na jiné porfyriny nebo kteroukoliv složku PhotoBarru (uvedené v bodu 6, „*Co obsahuje PhotoBarr*“)
- pokud máte porfyrii,
- pokud máte otvor (píštěl) mezi jícnem a dýchacími cestami,
- pokud trpíte jícnovými varixy nebo erozí jiných velkých krevních cév,
- pokud máte jícnové vředy,
- pokud máte závažnou poruchu funkce jater nebo ledvin..

Zvláštní opatrnost při použití PhotoBarru je zapotřebí jestliže

Informujte svého lékaře, pokud patříte do některé z následujících skupin:

- užíváte ještě jiné léky (viz níže),
- máte problémy s játry nebo ledvinami,
- ve vaší rodině se vyskytl šedý zákal,
- je vám 75 let nebo více,
- trpíte nebo jste v minulosti trpěli srdeční nebo plicní chorobou.

Podávání PhotoBarru dětem do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léčivé přípravky mohou zvýšit riziko fotosenzitivních reakcí, například se jedná o antibiotika nebo léčivé přípravky k léčbě cukrovky.

Použití PhotoBarru s jídlem a s pitím

Aplikace laserového světla způsobí potíže s polykáním (bolest, nevolnost a zvracení). Z tohoto důvodu byste měli několik dní přijímat pouze tekutou stravu (v některých případech až po dobu 4 týdnů). Pokud nemůžete jíst nebo pít nebo pokud stále zvracíte, vraťte se na kliniku k provedení lékařského vyšetření.

Těhotenství a kojení

PhotoBarr by neměl být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Ženy v plodném věku by měly během léčby PhotoBarrem používat vhodnou antikoncepční metodu a to až do 90 dní po podání PhotoBarru.

Před použitím PhotoBarru je třeba ukončit kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

Během léčby světlem můžete dostat zklidňující léčiva. V tomto případě byste se měli vyhnout jakýmkoliv aktivitám, které vyžadují pozornost, jako je řízení vozidla nebo použití jakéhokoli stroje.

3. JAK SE PHOTOBARR POUŽÍVÁ

Jak účinkuje fotodynamická (PDT) terapie?

Jeden cyklus PDT se skládá z jedné injekce PhotoBarru a jedné nebo dvou aplikací laserového světla. Pro zlepšení úspěšnosti léčby budete možná potřebovat až tři cykly PDT, mezi kterými je období nejméně 90 dní.

Injekce PhotoBarru: Dostanete jednu intravenózní injekci PhotoBarru (v dávce 2 mg na kg tělesné hmotnosti) 40 až 50 hodin před léčbou laserovým světlem. Červenohnědý roztok je pomalu aplikován pomocí injekční stříkačky do žíly po dobu 3 až 5 minut.

Léčba laserovým světlem: Váš lékař použije červené laserové světlo (které nepálí) na postiženou oblast pomocí endoskopu (nástroj, který umožňuje vyšetřit vnitřní partie určitých částí těla). Můžete také podstoupit druhou aplikaci laserového světla za 96 až 120 hodin po úvodním injekčním podání PhotoBarru. Dostanete zklidňující léčiva (sedativa) a bude provedeno místní znecitlivění pro minimalizaci nepohodlí.

Pokud zmeškáte léčbu laserovým světlem

Aby byla terapie účinná, je zapotřebí jak léčiva, tak laserového světla. Pokud zjistíte, že jste zmeškali provedení laserové léčby, na kterou jste byli objednáni, neprodleně se spojte se svým lékařem. Lékař rozhodne, jak dále s léčbou postupovat.

Jak zabránit fotosenzitivní reakci (reakci z přecitlivělosti na světlo)

Fotosenzitivní reakce jsou velmi častým vedlejším účinkem PhotoBarru (vyskytují se u více než 2 uživatelů ze 3). Spočívají zejména v reakcích podobných spálení sluncem, mírném začervenání pokožky, obvykle obličejem a rukou, která je světlu vystavena. Po dobu **90 dní** následně po injekci PhotoBarru musíte postupovat opatrně a vyhnout se vystavení kůže a očí světlu. Pokud máte problémy s játry, toto období může být delší.

Jelikož je PhotoBarr aktivován červenou částí světelného spektra, filtr proti UV (ultrafialovému) světlu vás neochrání před fotosenzitivními reakcemi.

Přímé sluneční světlo:

Předtím, než Vám bude podána injekce PhotoBarru, zkontrolujte, že máte doma dostatečné zatemnění a závěsy, které vás ochrání před jasným slunečním světlem. Pokud vycházíte ven za denního světla (také během oblačného počasí nebo když cestujete vozem), měli byste přijmout následující opatření:

- zakryjte si co největší možnou část kůže košilí s dlouhými rukávy, kalhotami, ponožkami, rukavicemi a pokrývkou hlavy se širokou obrubou,
- chraňte oči tmavými slunečními brýlemi,
- nezapomeňte si vzít ochranné oblečení a sluneční brýle s sebou, když jste objednáni na podání injekce tohoto léčivého přípravku, protože k citlivosti na světlo dojde po její aplikaci.

Interiérové světlo:

Vyhnete se přímému interiérovému světlu, včetně lamp u zubaře, lamp na operačních sálech, světlu žárovek bez stínítek nebo neónovým světlům.

Pro urychlení přirozeného procesu inaktivace léčivého přípravku ve vašem těle, je však dobré vystavovat kůži normální úrovni interiérového světla. Nemusíte zůstat v zatemněném pokoji.

Test fotosenzitivity kůže

Zhruba 90 dní po injekci PhotoBarru byste měli provést test fotosenzitivity kůže následujícím způsobem:

Vystříhnete otvor o velikosti 5 cm v papírovém sáčku, dejte si ho na ruku nebo na loket (ne na obličej).

Po dobu 10 minut vystavujte tento malý kousek kůže slunečnímu světlu.

Po jednom dni zkontrolujte, zda se objevilo začervenání, zduření nebo puchýře.

- pokud se na vystavené části neobjevily žádné výše uvedené příznaky, můžete se znovu začít postupně věnovat běžným činnostem venku. Omezte však vystavení se slunečnímu světlu v poledních hodinách.
- pokud se objeví některé z těchto znaků, pokračujte v ochraně před přímým světlem další 2 týdny. Poté opakujte kožní test.

Pokud odjedete na dovolenou do oblastí s vyšším slunečním zářením, nezapomeňte zopakovat kožní test, zvláště tehdy, pokud některé oblasti kůže nebyly od léčby PhotoBarrem vystaveny slunci.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechna léčiva, může mít i PhotoBarr nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Všichni pacienti, kterým byl aplikován PhotoBarr, jsou fotosenzitivní (citliví na světlo) a musí se vyhnout slunečnímu světlu a jasnému osvětlení ve vnitřních prostorách (viz výše „Jak zabránit fotosenzitivní reakci“).

Informujte svého lékaře okamžitě:

- pokud si povšimnete změny zraku. Měli byste navštívit očního specialistu.
- pokud nemůžete polykat nebo opakovaně zvrátíte

Vedlejší účinky se mohou vyskytnout s určitými frekvencemi, které jsou definovány takto:

Velmi časté:	Zaznamenáno u více než 1 uživatele z 10.
Časté:	Zaznamenáno u 1 až 10 uživatelů ze 100.
Méně časté:	Zaznamenáno u 1 až 10 uživatelů z 1000.
Vzácné:	Zaznamenáno u 1 až 10 uživatelů z 10000.
Velmi vzácné:	Zaznamenáno u méně než 1 uživatele z 10000.
Neznámé:	Z dostupných údajů nelze určit frekvenci.

Velmi časté vedlejší účinky

- horečka
- fotosenzitivní reakce (viz bod 3)
- zvracení, nevolnost
- zúžení jícnu, obtíže s polykáním, které může působit bolest,
- zácpa, dehydratace

Časté vedlejší účinky

- bolest zad, bolest v rukách a nohách, bolesti v důsledku léčby
- bolest hlavy, pocit nervozity, mravenčení, problémy se spaním,
- ztuhnutí břicha, bolesti žaludku, zvracení krve,
- problémy s jícnem jako je vřed, podráždění nebo konstriktce,
- řídká stolice, černá dehtovitá stolice, bolest v krku, škytavka, říhání.
- výpotek v hrudníku, bolest na hrudi, bušení srdce, dušnost, třes způsobený vysokou horečkou, zimnice,
- pokles hmotnosti, nechutenství, pocit únavy, ztráta chuti.
- vředy na kůži, vyrážka, svědění, kopřivka, změna barvy kůže, škrábání, jizvy, abnormální tkáň, hrboly na kůži, velmi malé cysty v kůži, suchost a křehkost pokožky.

Méně časté vedlejší účinky

- obtížné dýchání, snížení saturace kyslíkem, dušení, otok dýchacích cest, přítomnost tekutiny v dýchacích cestách, dušnost během fyzické aktivity, sípání, vykašlávání většího množství hlenu, vykašlávání krve, ucpaný nos
- infekce plic, infekce dutin
- bolest na hrudníku nebo srdeční infarkt, vysoký krevní tlak nebo nízký krevní tlak, nepříjemný pocit na hrudi
- abnormální výsledky vyšetření krve, včetně zvýšení počtu bílých krvinek, nízká hladina draslíku
- krvácení, ztráta krve, zvýšená náchylnost ke vzniku modřin
- nadměrné zvětšení prsů u mužů, nemožnost močit, netolerance tepla, studený pot, noční pocení
- třesavky, neklid, závratě, necitlivost kůže nebo končetin, návaly horka, pocit slabosti, pocit nevolnosti.
- ztráta sluchu, zvonění v uších, otok oka, bolest v očích,
- vyrážka, zčervenání v místě vpíchu, plísňová infekce nehtů, infekce kůže, puchýře, svědění kůže, keloidní jizva, bolest v jizvě, šrup, přítomnost znamének na kůži, abnormální růst vlasů.

Nežádoucí účinky s neznámou četností

- infekce plic
- nižší počet červených krvinek v krvi
- katarakta
- léze ve střevech, vznik otvoru mezi průdušnicí a jícnem
- alergická reakce
- krevní sraženiny v cévách, ucpání tepen, zánět žil

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PHOTOBARR UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte PhotoBarr po uplynutí doby použitelnosti, která je vyznačená na obalu a injekční lahvičce za „Použitelné do“.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po rozpuštění se má PhotoBarr roztok chránit před světlem a použít okamžitě (do 3 hodin). Chemická a fyzická

stabilita byla prokázána po dobu 3 hodin při 23°C. Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím a v odpovědnosti uživatele.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co PhotoBarr obsahuje

- Léčivou látkou je sodná sůl porfimeru. Jedna injekční lahvička obsahuje 75 mg porfimeru sodného. Po rozpuštění obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg porfimeru sodného.
- Pomocnými látkami jsou kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH).

Jak PhotoBarr vypadá a co obsahuje toto balení

PhotoBarr je červenohnědý prášek pro přípravu injekčního roztoku.
Jedna injekční lahvička pouze k jednorázovému použití v jednom balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Axcan Pharma International B.V., Engelenkampstraat 72, NL-6131JJ Sittard, Nizozemsko

Výrobce:

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Pro jakékoliv další informace o tomto léčivém přípravku kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípravek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

PhotoBarr 75 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku.
Porfimerum natrium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete

1. Co je PhotoBarr a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete PhotoBarr používat.
3. Jak se PhotoBarr používá.
4. Možné nežádoucí účinky.
5. Jak PhotoBarr uchovávat.
6. Další informace.

1. CO JE PHOTOBARR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

PhotoBarr je světlem aktivované léčivo používané při fotodynamické léčbě (PDT) v kombinaci s červeným laserovým světlem, které nepálí. PDT specificky zacílí a zničí abnormální buňky. PhotoBarr se používá k odstranění dysplasie těžkého stupně (buňky s atypickými změnami, které zvyšují riziko vzniku zhoubného nádoru) u pacientů s Barrettovým jícnem.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PHOTOBARR POUŽÍVAT

Nepoužívejte PhotoBarr

- pokud jste alergičtí (hypersenzitivní) na porfimer sodný nebo na jiné porfyriny nebo kteroukoliv složku PhotoBarru (uvedené v bodu 6, „Co obsahuje PhotoBarr“)
- pokud máte porfyrii,
- pokud máte otvor (píštěl) mezi jícnem a dýchacími cestami,
- pokud trpíte jícnovými varixy nebo erozí jiných velkých krevních cév,
- pokud máte jícnové vředy,
- pokud máte závažnou poruchu funkce jater nebo ledvin.

Zvláštní opatrnost při použití PhotoBarru je zapotřebí jestliže

Informujte vašeho lékaře, pokud patříte do některé z následujících skupin:

- užíváte ještě jiné léky,
- máte problémy s játry nebo ledvinami,
- ve vaší rodině se vyskytl šedý zákal,
- je vám 75 let nebo více,
- trpíte nebo jste v minulosti trpěli závažnou srdeční nebo plicní chorobou.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léčivé

přípravky mohou zvýšit riziko fotosenzitivních reakcí, například antibiotika a/neboléčivé přípravky k léčbě cukrovky.

Použití PhotoBarru s jídlem a pitím

Aplikace laserového světla způsobí potíže s polykáním (bolest, nevolnost a zvracení). Z tohoto důvodu byste měli několik dní přijímat pouze tekutou stravu (v některých případech až po dobu 4 týdnů).

Pokud nemůžete jíst nebo pít nebo pokud stále zvracíte, vraťte se na kliniku k provedení lékařského vyšetření.

Těhotenství a kojení

PhotoBarr by neměl být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Ženy v plodném věku by měly během léčby PhotoBarrem používat vhodnou antikoncepční metodu a to až po dobu 90 dní po podání PhotoBarru.

Před použitím PhotoBarru je třeba, abyste přestaly kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie ohledně účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Během léčby světlem můžete dostat zklidňující léčiva. V tomto případě byste se měli vyhnout jakýmkoliv aktivitám, které vyžadují pozornost, jako je řízení vozidla nebo použití jakéhokoli stroje.

3. JAK SE PHOTOBARR POUŽÍVÁ

Jak účinkuje fotodynamická (PDT) terapie?

Jeden cyklus PDT se skládá z jedné injekce PhotoBarru a jedné nebo dvou aplikací laserového světla. Pro zvýšení úspěšnosti léčby budete možná potřebovat až tři cykly PDT, mezi kterými je období nejméně 90 dní.

Injekce PhotoBarru: Dostanete jednu intravenózní injekci PhotoBarru (v dávce 2 mg na kg tělesné hmotnosti) 40 až 50 hodin před léčbou červeným laserovým světlem. Červenohnědý roztok je pomalu aplikován pomocí injekční stříkačky do žíly po dobu 3 až 5 minut.

Léčba laserovým světlem: Váš lékař použije červené laserové světlo (které nepálí) na postiženou oblast pomocí endoskopu (nástroj, který umožňuje vyšetřit vnitřní partie určitých částí těla). Můžete také podstoupit druhou aplikaci laserového světla za 96 až 120 hodin po úvodním injekčním podání PhotoBarru. Dostanete zklidňující léčiva (sedativa) a bude provedeno místní znecitlivění pro minimalizaci nepohodlí.

Pokud zmeškáte léčbu laserovým světlem

Aby byla terapie účinná, je zapotřebí jak léčiva, tak laserového světla. Pokud zjistíte, že jste zmeškali provedení laserové léčby, na kterou jste byli objednáni, neprodleně se spojte se svým lékařem. Lékař rozhodne, jak dále s léčbou postupovat.

Jak zabránit fotosenzitivní reakci (reakci z přecitlivělosti na světlo)

Fotosenzitivní reakce jsou velmi častým vedlejším účinkem PhotoBarru (vyskytují se u více než 2 uživatelů ze 3). Spočívají zejména v reakcích podobných spálení sluncem, mírném začervenání pokožky, obvykle obličeje a rukou, která je světlu vystavena. Po dobu **90 dní** následně po injekci PhotoBarru musíte postupovat opatrně a vyhnout se vystavení kůže a očí světlu. Pokud máte problémy s játry, toto období může být delší.

Jelikož je PhotoBarr aktivován červenou částí světelného spektra, filtr proti UV (ultrafialovému) světlu vás neochrání před fotosenzitivními reakcemi.

Přímé sluneční světlo:

Předtím, než Vám bude podána injekce PhotoBarru, zkontrolujte, že máte doma dostatečné zatemnění a závěsy, které vás ochrání před jasným slunečním světlem. Pokud vycházíte ven za denního světla (také během oblačného počasí nebo když cestujete vozem), měli byste přijmout následující opatření:

- zakryjte si co největší možnou část kůže košilí s dlouhými rukávy, kalhotami, ponožkami, rukavicemi a pokrývkou hlavy se širokou obrubou,
- chraňte oči tmavými slunečními brýlemi,
- nezapomeňte si vzít ochranné oblečení a sluneční brýle s sebou, když jste objednáni na podání injekce tohoto léčivého přípravku, protože k citlivosti na světlo dojde po její aplikaci.

Interiérové světlo:

Vyhnete se přímému interiérovému světlu, včetně lamp u zubaře, lamp na operačních sálech, světlu žárovek bez stínítek nebo neónovým světélům.

Pro urychlení přirozeného procesu inaktivace léčivého přípravku ve vašem těle, je však dobré vystavovat kůži normální úrovni interiérového světla. Nemusíte zůstat v zatemněném pokoji.

Test fotosenzitivity kůže

Zhruba 90 dní po injekci PhotoBarru byste měli provést test fotosenzitivity kůže následujícím způsobem:

Vystříhnete otvor o velikosti 5 cm v papírovém sáčku, dejte si ho na ruku nebo na loket (ne na obličej).

Po dobu 10 minut vystavujte tento malý kousek kůže slunečnímu světlu.

Po jednom dni zkontrolujte, zda se objevilo začervenání, zduření nebo puchýře.

- pokud se na vystavené části neobjevily žádné výše uvedené příznaky, můžete se znovu začít postupně věnovat běžným činnostem venku. Omezte však vystavení se slunečnímu světlu v poledních hodinách.

- pokud se objeví některé z těchto znaků, pokračujte v ochraně před přímým světlem další 2 týdny. Poté opakujte kožní test.

Pokud odjedete na dovolenou do oblastí s vyšším slunečním zářením, nezapomeňte zopakovat kožní test, zvláště tehdy, pokud některé oblasti kůže nebyly od léčby PhotoBarrem vystaveny slunci.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechna léčiva, může mít i PhotoBarr nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Všichni pacienti, kterým byl aplikován PhotoBarr, jsou fotosenzitivní (citliví na světlo) a musí se vyhnout slunečnímu světlu a jasnému osvětlení ve vnitřních prostorách (viz výše „Jak zabránit fotosenzitivní reakci“).

Informujte svého lékaře okamžitě:

- pokud si povšimnete změny zraku. Měli byste navštívit očního specialistu.
- pokud nemůžete polykat nebo opakovaně zvrácíte

Vedlejší účinky se mohou vyskytnout s určitými frekvencemi, které jsou definovány takto:

Velmi časté:	Zaznamenáno u více než 1 uživatele z 10.
Časté:	Zaznamenáno u 1 až 10 uživatelů ze 100.
Méně časté:	Zaznamenáno u 1 až 10 uživatelů z 1000.
Vzácné:	Zaznamenáno u 1 až 10 uživatelů z 10000.
Velmi vzácné:	Zaznamenáno u méně než 1 uživatele z 10000.
Neznámé:	Z dostupných údajů nelze určit frekvenci.

Velmi časté vedlejší účinky

- horečka
- fotosenzitivní reakce (viz bod 3)
- zvracení, nevolnost
- zúžení jícnu, obtíže s polykáním, které může působit bolest,
- zácpa, dehydratace

Časté vedlejší účinky

- bolest zad, bolest v rukách a nohách, bolesti v důsledku léčby
- bolest hlavy, pocit nervozity, mravenčení, problémy se spaním,
- ztuhnutí břicha, bolesti žaludku, zvracení krve,
- problémy s jícnem jako je vřed, podráždění nebo konstriktce,
- řídká stolice, černá dehtovitá stolice, bolest v krku, škytavka, říhání.
- výpotek v hrudníku, bolest na hrudi, bušení srdce, dušnost, třes způsobený vysokou horečkou, zimnice,
- pokles hmotnosti, nechutenství, pocit únavy, ztráta chuti.
- vředy na kůži, vyrážka, svědění, kopřivka, změna barvy kůže, škrábání, jizvy, abnormální tkáň, hrboly na kůži, velmi malé cysty v kůži, suchost a křehkost pokožky.

Méně časté vedlejší účinky

- obtížné dýchání, snížení saturace kyslíkem, dušení, otok dýchacích cest, přítomnost tekutiny v dýchacích cestách, dušnost během fyzické aktivity, sípání, vykašlávání většího množství hlenu, vykašlávání krve, ucpaný nos
- infekce plic, infekce dutin
- bolest na hrudníku nebo srdeční infarkt, vysoký krevní tlak nebo nízký krevní tlak, nepříjemný pocit na hrudi
- abnormální výsledky vyšetření krve, včetně zvýšení počtu bílých krvinek, nízká hladina draslíku
- krvácení, ztráta krve, zvýšená náchylnost ke vzniku modřin
- nadměrné zvětšení prsů u mužů, nemožnost močit, netolerance tepla, studený pot, noční pocení
- třesavky, neklid, závratě, necitlivost kůže nebo končetin, návaly horka, pocit slabosti, pocit nevolnosti.
- ztráta sluchu, zvonění v uších, otok oka, bolest v očích,
- vyrážka, zčervenání v místě vpíchu, plísňová infekce nehtů, infekce kůže, puchýře, svědění kůže, keloidní jizva, bolest v jizvě, štrup, přítomnost znamének na kůži, abnormální růst vlasů.

Nežádoucí účinky s neznámou četností

- infekce plic
- nižší počet červených krvinek v krvi
- katarakta
- léze ve střevech, vznik otvoru mezi průdušnicí a jícnem
- alergická reakce
- krevní sraženiny v cévách, ucpání tepen, zánět žil

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PHOTOBARR UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte PhotoBarr po uplynutí doby použitelnosti, která je vyznačená na obalu a injekční lahvičce za „Použitelné do:“.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rozpuštění se má PhotoBarr roztok chránit před světlem a použít okamžitě (do 3 hodin) . Chemická a fyzická stabilita byla prokázána po dobu 3 hodin při 23°C. Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím a v odpovědnosti uživatele.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co PhotoBarr obsahuje

- Léčivou látkou je sodná sůl porfimeru. Jedna injekční lahvička obsahuje 75 mg porfimeru sodného. Po rozpuštění obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg porfimeru sodného.
- Pomocnými látkami jsou kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH).

Jak PhotoBarr vypadá a co obsahuje toto balení

PhotoBarr je červenohnědý prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Jedna injekční lahvička pouze k jednorázovému použití v jednom balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Axcan Pharma International B.V., Engelenkampstraat 72, NL-6131JJ Sittard, Nizozemsko

Výrobce:

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Pro jakékoliv další informace o tomto léčivém přípravku kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.