

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO I**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PhotoBarr 15 mg polvo para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 15 mg de porfímero sódico. Una vez reconstituida, la solución contiene 2,5 mg de porfímero sódico por mililitro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo de color rojo a marrón rojizo, liofilizado o en forma de torta.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

La terapia fotodinámica (TFD) con PhotoBarr está indicada en la ablación de la displasia de alto grado (DAG) en pacientes con esófago de Barrett (EB).

### 4.2 Posología y forma de administración

La terapia fotodinámica sólo debe llevarse a cabo por un médico con experiencia en procedimientos endoscópicos con láser o bien bajo su supervisión. El medicamento debe administrarse únicamente cuando exista material disponible y personal experimentado para la evaluación y el tratamiento de la anafilaxia.

#### Posología

La dosis recomendada de PhotoBarr es 2 mg/kg de peso corporal.

Solución reconstituida de PhotoBarr (ml)

$$= \frac{\text{peso del paciente (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{peso del paciente}$$

Tras la reconstitución, la solución de PhotoBarr adquiere un color rojo oscuro a marrón rojizo opacos.

La solución sólo debe usarse si está libre de partículas y no presenta señales visibles de deterioro.

La terapia fotodinámica con PhotoBarr es un proceso de dos etapas en el cual se tienen que administrar tanto el medicamento como la radiación. Un ciclo de terapia fotodinámica consiste en una inyección más dos aplicaciones de luz.

En el caso de que la DAG persista, podrán realizarse otros ciclos de tratamiento (hasta tres ciclos como máximo, separados por lo menos por períodos de 90 días), a fin de aumentar la tasa de respuesta. Esto debe tenerse en cuenta frente al aumento del riesgo de producir estenosis esofágica (ver secciones 4.8 y 5.1).

La progresión al cáncer se ha relacionado con el número de ciclos de TFD administrados. Los pacientes que recibieron un ciclo de TFD tuvieron un riesgo más elevado de progresión al cáncer que los pacientes que recibieron dos o tres ciclos de TFD (50% frente al 39% y al 11%, respectivamente)

#### Método de administración

Antes de administrar el producto, consulte las instrucciones de reconstitución en la sección 6.6. Los médicos tienen que estar familiarizados con el uso de la TFD. La primera fase de TFD corresponde a la inyección intravenosa lenta de PhotoBarr. La segunda fase de la terapia corresponde a la iluminación con luz láser tras la inyección de PhotoBarr durante 40-50 horas. Se puede someter a los pacientes a una segunda exposición a luz láser 96-120 horas después de la administración.

PhotoBarr debe administrarse en forma de una sola inyección intravenosa que se realizará lentamente entre 3 y 5 minutos. Si accidentalmente se inyecta el producto fuera de la vena, el tejido paravenoso puede dañarse. Por tal razón, la inyección se realizará con sumo cuidado para prevenir una extravasación en el lugar de inyección. Si se produce una extravasación, el área afectada se deberá proteger contra la luz durante un mínimo de 90 días. No se conoce si la inyección de otra sustancia en el lugar de extravasación supone una ventaja.

Aproximadamente, 40-50 horas tras haber administrado PhotoBarr, se aplicará la radiación mediante un difusor de fibra óptica que se pasará a través del canal central de un balón de centrado. La combinación de difusor de fibra óptica / balón elegida dependerá de la longitud del esófago que se vaya a tratar (Tabla 1).

Tabla 1. Combinación<sup>a</sup> de difusor de fibra óptica / balón

Longitud de la mucosa de Barrett tratada (cm)	Tamaño del difusor de fibra óptica (cm)	Tamaño de la luz del balón (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

<sup>a</sup> A ser posible, el segmento de EB que se haya seleccionado para el tratamiento deberá incluir márgenes de tejido normal de unos pocos milímetros de longitud en los extremos proximal y distal.

#### Dosis de luz

La fotoactivación se controla con ayuda de la dosis total de radiación suministrada. El objetivo es exponer y tratar todas las áreas de DAG y la longitud total del EB. La dosis de radiación administrada corresponderá a 130 Julios/cm (J/cm) de longitud del difusor utilizando un balón de centrado. Sobre la base de los estudios preclínicos realizados, la intensidad de luz aceptable para la combinación de balón / difusor oscila entre los 175 y 270 mW/cm de difusor.

Para calcular la dosis de luz, se utilizará la siguiente ecuación específica de dosimetría de radiación válida para todos los difusores de fibra óptica:

$$\text{Dosis de luz (J/cm)} = \frac{\text{Rendimiento de potencia del difusor (W)} \times \text{tiempo de tratamiento (s)}}{\text{Longitud del difusor (cm)}}$$

La Tabla 2 contiene los ajustes que se utilizarían para emitir la dosis en el periodo de tiempo más corto posible (intensidad de la radiación de 270 mW/cm). También se incluye una variante (intensidad de la radiación de 200 mW/cm) para el caso de tener que adaptar los láseres, cuya capacidad total no exceda 2,5 W.

Tabla 2. Rendimiento de potencia de la fibra óptica y tiempos de tratamiento necesarios para la emisión de 130 J/cm de longitud del difusor con ayuda del balón de centrado

Longitud de la luz del balón (cm)	Longitud del difusor (cm)	Intensidad de la radiación (mW/cm)	Rendimiento de potencia necesario del difusor <sup>a</sup> (W)	Tiempo de tratamiento (s)	Tiempo de tratamiento (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

<sup>a</sup> Medido sumergiendo el difusor en la cubeta en el vatímetro y aumentando lentamente la potencia del láser. Nota: El láser no tiene que proveer más de 1,5 veces el rendimiento de potencia necesario del difusor. Si se precisa un valor superior al indicado, deberá controlarse el sistema.

Los difusores de fibra óptica cortos ( $\leq 2,5$  cm) se utilizan para pretratar nódulos con 50 J/cm de longitud del difusor antes del tratamiento regular de balón en la primera sesión de luz láser o para el retratamiento de áreas "omitidas" tras la primera sesión de irradiación. Para este tratamiento, el difusor de fibra óptica se utiliza sin balón aplicándose una intensidad de radiación de 400 mW/cm. En la Tabla 3 se muestran los rendimientos de potencia de la fibra óptica y los tiempos de tratamiento adecuados con una intensidad de radiación de 400 mW/cm.

Tabla 3. Difusores de fibra óptica cortos que se utilizan sin balón de centrado para emitir 50 J/cm de la longitud del difusor a una intensidad de radiación de 400 mW/cm

Longitud del difusor (cm)	Rendimiento de potencia necesario del difusor <sup>a</sup> (W)	Tiempo de tratamiento (s)	Tiempo de tratamiento (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

<sup>a</sup> Medido sumergiendo el difusor en una cubeta en el vatímetro y aumentando lentamente la potencia del láser. Nota: El láser no tiene que proveer más de 1,5 veces el rendimiento de potencia necesario del difusor. Si se precisa un valor superior al indicado, deberá controlarse el sistema.

#### Primera aplicación de luz láser

En la primera sesión de irradiación se tratan como máximo 7 cm de mucosa de Barrett utilizando para ello un balón de centrado de tamaño adecuado y un difusor de fibra óptica (Tabla 1). A ser posible, el segmento que se haya seleccionado para el tratamiento deberá incluir el área completa de DAG. A ser posible, el segmento de EB que se haya seleccionado para el tratamiento deberá incluir márgenes de tejido normal de unos pocos milímetros de longitud en los extremos proximal y distal. Los nódulos se pretratarán a una dosis de radiación de 50 J/cm de longitud del difusor con un difusor de fibra óptica corto ( $\leq 2,5$  cm) acoplado directamente a los nódulos, llevándose luego a cabo la aplicación estándar de balón según lo descrito arriba.

#### Repetición de la aplicación de luz láser

Existe la posibilidad de efectuar una segunda aplicación de luz láser a un segmento tratado previamente que muestre un área "omitida" (es decir, un área en la que la respuesta de la mucosa es insuficiente). Para ello, se utilizará un difusor de fibra óptica corto ( $\leq 2,5$  cm) a una dosis de radiación láser de 50 J/cm de longitud del difusor (ver Tabla 3). El régimen de tratamiento se resume en la Tabla 4. En los pacientes con EB  $> 7$  cm el resto de epitelio de Barrett no tratado deberá tratarse con un segundo ciclo de TFD tras un periodo mínimo de 90 días.

Tabla 4. Displasia de alto grado en esófago de Barrett de  $\leq 7$  cm

Procedimiento	Día de examen	Dispositivos emisores de luz	Objetivo del tratamiento
Inyección de PhotoBarr	Día 1	NP	Absorción del fotosensibilizante
Aplicación de luz láser	Día 3 <sup>a</sup>	Balón de 3, 5 ó 7 cm (130 J/cm)	Fotoactivación
Aplicación de luz láser	Día 5	Difusor de fibra óptica corto ( $\leq 2,5$ cm) (50 J/cm)	Tratamiento exclusivo de las áreas "omitidas"

<sup>a</sup>Los nódulos discretos obtendrán una aplicación inicial de luz láser de 50 J/cm (con un difusor corto) antes de comenzar con la aplicación de luz láser con balón.

Los pacientes pueden someterse a un segundo ciclo de TFD tras un periodo mínimo de 90 días tras el tratamiento inicial; se podrán efectuar como máximo tres ciclos de TFD (cada inyección en intervalos de 90 días como mínimo) en segmentos tratados previamente que sigan presentando DAG o en un nuevo segmento si el segmento de Barrett inicial tenía  $>7$  cm de longitud. Tanto el segmento residual como el adicional podrán tratarse en la(s) misma(s) sesiones de radiación láser si la longitud total de los segmentos tratados con la combinación balón / difusor no es superior a 7 cm. Si se trata de un segmento esofágico tratado previamente que no se ha curado lo suficiente y/o la evaluación histológica de la biopsia no es clara, el siguiente ciclo de TFD debería posponerse 1-2 meses más.

Es indispensable trabajar con gran exactitud, con objeto de garantizar la dosificación de PhotoBarr y/o la dosis de radiación correctas, puesto que una dosis errónea tanto del medicamento como de la radiación puede conducir a un tratamiento menos eficaz o tener consecuencias negativas para el paciente. La terapia fotodinámica con PhotoBarr debe ser aplicada por médicos con experiencia en el uso endoscópico de TFD y únicamente en centros que dispongan del equipamiento adecuado para llevar a cabo este procedimiento.

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

PhotoBarr no está recomendado para su uso en pacientes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

##### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

No es necesario modificar la dosis en función de la edad del paciente.

##### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición al porfímero sódico (ver sección 4.3).

##### *Alteraciones hepáticas*

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición al porfímero sódico (ver sección 4.3 y 4.4).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo y otras porfirinas o a alguno de los excipientes.

Porfiria.

Insuficiencia renal y/o hepática graves.

Varices esofágicas o gástricas o pacientes con úlceras esofágicas de  $>1$  cm de diámetro.

Fístula tráqueo-esofágica o bronquio-esofágica.

Sospecha de erosión de los principales vasos sanguíneos, debido al riesgo de hemorragias masivas potencialmente mortales.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La eficacia y especialmente la seguridad de TFD con PhotoBarr no han sido determinadas hasta ahora en pacientes en los cuales la esofagectomía esté contraindicada o no proceda su ejecución. La terapia fotodinámica con PhotoBarr se ha estudiado exclusivamente en pacientes que no presentaban afecciones médicas graves, tales como insuficiencia cardíaca congestiva o una afección pulmonar seria o en estado avanzado, que pudieran influir en la elección de pacientes para procedimientos quirúrgicos.

En ensayos clínicos, TFD con PhotoBarr sólo se ha testado en pacientes que desconocían la terapia ablativa de la mucosa. No se ha evaluado hasta ahora la seguridad y eficacia en los pacientes en los que otra terapia ablativa de la mucosa no dió resultado.

##### *Pacientes de edad avanzada*

En los pacientes de más de 75 años el riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos relacionados con las vías respiratorias, como p. ej. efusión pleural o disnea, es superior.

##### *Transtornos pulmonares o cardíacos*

En los pacientes con enfermedades pulmonares o cardíacas o con antecedentes de dichas enfermedades habrá que adoptar medidas de precaución. En estos pacientes, el riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos relacionados con los pulmones o el corazón, tales como trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, disnea, tos, derrame pleural, faringitis, atelectasis y acontecimientos como la deshidratación (ver también sección 4.8) es superior.

##### *Fotosensibilidad*

Todos los pacientes tratados con PhotoBarr serán fotosensibles, por lo que se deberán adoptar medidas de precaución para evitar la exposición de la piel y los ojos a la luz solar directa o a la luz eléctrica fuerte (de lámparas para examen médico, incluidas las lámparas dentales, lámparas de salas de operación, bombillas de alumbrado sin pantalla en gran proximidad, lámparas de neón, etc.) durante al menos 90 días tras efectuarse el tratamiento, dado que algunos pacientes pueden permanecer fotosensibles hasta 90 días o más. Durante este plazo de tiempo, los pacientes tienen que usar gafas de sol con una transmitancia media de luz blanca < 4% en el exterior. La fotosensibilidad se debe a las sustancias fotoactivas residuales que estarán presentes en todas las partes de la piel. No obstante, es beneficioso exponer la piel a la luz ambiental en espacios cerrados, ya que los restos de medicamento serán inactivados gradualmente mediante una reacción de fotoblanqueado. Por tal razón, los pacientes no deben permanecer en recintos oscurecidos durante este periodo de tiempo, debiendo ser animados a exponer su piel a la luz ambiental en espacios interiores. El nivel de fotosensibilidad variará en las diferentes zonas del cuerpo dependiendo del grado de exposición previa a la luz. Antes de exponer cualquier zona de la piel a la luz directa del sol o luz eléctrica fuerte, el paciente deberá hacer una prueba para comprobar si presenta un grado residual de fotosensibilidad. Para ello, se expondrá una pequeña zona de piel a la luz solar durante 10 minutos. El tejido alrededor de los ojos suele ser más sensible, por lo que no se recomienda usar la cara para la prueba. Si en el plazo de 24 horas no se produce ninguna reacción de fotosensibilidad (eritema, edema, ampollas), el paciente podrá retomar gradualmente las actividades normales al aire libre, si bien deberá seguir adoptando al principio medidas de precaución aumentando progresivamente el tiempo de exposición. Si al realizar esta prueba en un área restringida de piel se produce algún tipo de reacción de fotosensibilidad, el paciente tendrá que seguir tomando precauciones durante otras 2 semanas antes de volver a efectuar una nueva prueba. Si los pacientes viajan a una zona geográfica donde la radiación solar sea más intensa, deberán volver a comprobar su nivel de fotosensibilidad. Los filtros solares convencionales contra rayos UV (ultravioletas) no sirven para proteger contra reacciones de fotosensibilidad porque la fotoactivación es causada por la luz visible.

### *Insuficiencia hepática*

No se dispone de datos farmacocinéticos ni de seguridad en pacientes con insuficiencia hepática. Según los datos disponibles sobre sustancias fotoactivas que se eliminan principalmente por vía hepatobiliar, la gravedad de las reacciones fototóxicas así como la duración del período de fotosensibilidad puede aumentar en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática. PhotoBarr está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben ser claramente informados de que el periodo durante el cual es necesario adoptar las medidas de precaución abajo indicadas puede ser superior a 90 días.

### *Sensibilidad ocular*

Se recomendará a los pacientes consultar a su oftalmólogo si observan cualquier alteración de la vista tras haber sido sometidos a un tratamiento de TFD con PhotoBarr.

### *Hipersensibilidad*

Es necesario notificar las reacciones de hipersensibilidad aguda incluyendo la anafilaxis. En el caso de una reacción alérgica, deben tomarse las medidas apropiadas (estándar de cuidado) y no debe repetirse el tratamiento de terapia fotodinámica (TFD). El medicamento debe administrarse únicamente cuando haya disponible material y personal experimentado en la evaluación y el tratamiento de la anafilaxia.

### *Dolor torácico no cardiaco*

Como consecuencia del tratamiento TFD, los pacientes pueden verse aquejados de dolor pectoral debido a inflamaciones en el lugar del tratamiento. Este dolor puede ser suficientemente fuerte como para estar indicada la prescripción de analgésicos opiáceos durante un corto periodo de tiempo.

### *Estenosis esofágica*

El uso profiláctico de corticosteroides para reducir la formación de estenosis debe evitarse durante la TFD, ya que se ha comprobado que no reduce sino que puede incluso favorecer la formación de estenosis.

### *Nutrición en pacientes*

La TFD con PhotoBarr causa regularmente disfagia, odinofagia, náusas y vómitos. Por tal motivo, debe recomendarse a los pacientes la ingestión de alimentos líquidos durante los primeros días (y hasta durante 4 semanas) tras la aplicación de la luz láser. Si la ingesta de alimentos y/o bebidas resulta imposible o si se producen vómitos repetidamente, se debe recomendar a los pacientes que regresen al centro hospitalario para efectuar una evaluación y administrarles líquido por vía intravenosa si fuera necesario.

### *Usar antes o después de la radioterapia*

Si se procede a la TFD antes o después de la radioterapia, deberá haber un lapso de tiempo suficientemente grande entre ambos tratamientos, con objeto de asegurar que la reacción inflamatoria producida por el primer tratamiento ha desaparecido antes de comenzar el segundo tratamiento.

### *Tromboembolismo*

Puede existir un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos especialmente en pacientes con inmovilización prolongada, después de una cirugía mayor y otros factores de riesgo tromboembólicos.

### *Procedimiento de seguimiento*

Hasta el momento no existen datos sobre el efecto a largo plazo de PhotoBarr (tras más de dos años). Además, los médicos deben ser conscientes de que puede producirse un sobrecrecimiento escamoso y del riesgo de no detectar un cáncer.

Por esta razón es aconsejable seguir llevando a cabo controles adecuados y rigurosos, aunque endoscópicamente se observe una restitución parcial o completa de la mucosa escamosa normal.

En los ensayos clínicos con PhotoBarr, las revisiones se efectuaron cada tres meses o bien cada seis meses si cuatro resultados consecutivos de biopsias confirmaban la desaparición de la displasia de alto grado (ver sección 5.1).

Habrán de observarse las directrices existentes sobre el tratamiento y la vigilancia.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios formales de farmacocinética acerca de las interacciones de PhotoBarr con otros medicamentos.

Un estudio en el que se investigaban interacciones farmacodinámicas ha puesto de manifiesto que puede disminuirse la seguridad del tratamiento cuando se administran corticoesteroides antes o de forma concomitante con la TFD con objeto de reducir la formación de estenosis .

Es posible que el uso concomitante de otros agentes fotosensibilizantes (p. ej. tetraciclinas, sulfonamidas, fenotiacinas, agentes hipoglucémicos del tipo sulfonilurea, diuréticos del tipo tiazida, griseofulvina y fluoroquinolonas) incremente la reacción de fotosensibilidad.

La TFD con PhotoBarr causa daños intracelulares directos al poner en marcha reacciones en cadena de radicales que dañan las membranas intracelulares y las mitocondrias. Los daños tisulares también se deben a la isquemia resultante de la vasoconstricción, la activación de las plaquetas, la aglomeración y la coagulación. Las investigaciones con animales y con cultivos de células sugieren que existen muchas sustancias activas que influyen en el resultado de la TFD, dándose algunos ejemplos más adelante. No existen datos humanos disponibles que apoyen o rebatan estas posibilidades.

Se espera que los compuestos que extinguen las especies activas de oxígeno o atrapan radicales, tales como el dimetilsulfóxido, beta-caroteno, etanol, formiato y manitol reduzcan la actividad de la TFD. Los datos preclínicos también sugieren que la isquemia tisular, el alopurinol, los bloqueantes de los canales de calcio y algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden interferir en la TFD con PhotoBarr. Los medicamentos que reducen la coagulación, la vasoconstricción o la aglomeración de las plaquetas, como p. ej. los inhibidores de los tromboxanos A<sub>2</sub>, pueden reducir la eficacia de la TFD.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen datos clínicos sobre embarazos de riesgo en el caso de porfímero sódico. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, el desarrollo embrional / fetal, el parto y el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. PhotoBarr no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que exista una necesidad evidente. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes, durante y como mínimo hasta 90 días después del tratamiento.

##### Lactancia

Se desconoce si porfímero sódico es excretado en la leche materna. En las ratas, el porfímero sódico se excretó en la leche. Deberá interrumpirse el periodo de lactancia antes de comenzar el tratamiento.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Como en TFD puede ser necesario administrar sedantes, se adoptarán las medidas correspondientes de precaución. Cuando hayan recibido sedación para el procedimiento, los pacientes no deberán conducir ni usar máquinas tras el tratamiento con luz láser.

## 4.8 Reacciones adversas

### a. Resumen del perfil de seguridad

Todos los pacientes tratados con PhotoBarr serán fotosensibles, por lo que se deberán adoptar medidas de precaución para evitar la exposición a la luz solar o a la luz eléctrica fuerte (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con marca descubierta, los 24 sujetos sanos sufrieron reacciones de fotosensibilidad, que se manifestaron en forma característica de erupciones eritematosas y edemas de intensidad ligera a moderada. Las reacciones de fotosensibilidad se produjeron principalmente en la cara, las manos y la región del cuello, es decir, en las zonas de la piel más propensas a exponerse accidentalmente a la luz del sol. Se han descrito manifestaciones cutáneas menos frecuentes en zonas donde se habían producido reacciones de fotosensibilidad, tales como crecimiento más rápido del cabello, decoloración cutánea, nódulos cutáneos, arrugas y fragilidad cutánea. Estas manifestaciones pueden ser atribuibles a un estado de pseudoporfiria (porfiria cutánea temporal inducida por medicamentos). La frecuencia y naturaleza de las reacciones de fotosensibilidad que se observaron en este estudio se diferencian de la incidencia documentada que se observó en estudios clínicos con pacientes con cáncer (aprox. 20%) o la incidencia descrita espontáneamente en el uso comercial de PhotoBarr (< 20%). Es posible que la exposición prolongada a la luz en la unidad de investigación clínica o la exposición accidental a la luz solar tras haber sido dados de alta sean responsables de la gran frecuencia de las reacciones de fotosensibilidad. El estilo de vida más activo de los sujetos sanos y relativamente más jóvenes comparado con los pacientes de cáncer puede haber sido un factor que contribuyera a estas reacciones de fotosensibilidad.

En el ensayo clínico controlado de EB con DAG, se comparó la TFD con PhotoBarr en conexión con el tratamiento con omeprazol (TFD + OM) con un grupo tratado sólo con omeprazol (sólo OM). En el grupo TFD + OM se trataron 133 pacientes. Las reacciones adversas descritas más frecuentemente fueron reacciones de fotosensibilidad (69%), estenosis esofágica (40%), vómitos (32%), dolor pectoral de origen no cardíaco (20%), pirexia (20%), disfagia (19%), estreñimiento (13%), deshidratación (12%) y náuseas (11%). La mayoría de las reacciones adversas descritas eran de intensidad leve a moderada.

### b. Resumen tabular de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas se relacionan, a continuación, en la Tabla 5 clasificándose por órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas con porfímero de sodio

<u>Infecciones e infestaciones</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Bronquitis, infección micótica de las uñas, sinusitis, infección cutánea.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Neumonía
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Carcinoma de las células basales, lentigo.
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Leucocitosis.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Anemia
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hipersensibilidad
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Deshidratación*.
<i>Frecuentes:</i>	Apetito reducido, desequilibrio electrolítico.

<i>Poco frecuentes:</i>	Hipocalcemia.
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Ansiedad, insomnio.
<i>Poco frecuentes:</i>	Agitación.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Dolor de cabeza, parestesia, disgeusia.
<i>Poco frecuentes:</i>	Mareos, hipoestesia, temblor.
<u>Trastornos oculares</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, edema ocular.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Cataratas
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Sordera, tinnitus, tinnitus agravado.
<u>Trastornos cardíacos</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Taquicardia, dolor pectoral.
<i>Poco frecuentes:</i>	Angina de pecho, fibrilación auricular, aleteo auricular, molestias pectorales.
<u>Trastornos vasculares</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hemorragia, sofocos, hipotensión, hipotensión ortostática.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Embolia, trombosis venosa profunda, flebitis
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Efusión pleural, faringitis, atelectasia, disnea.
<i>Poco frecuentes:</i>	Asfixia, disnea por esfuerzo, hemoptisis, hipoxia, congestión nasal, neumonía por inhalación, tos productiva, depresión respiratoria, congestión del tracto respiratorio, respiración sibilante.
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Estenosis esofágica adquirida*, vómitos*, disfagia, estreñimiento, náuseas*.
<i>Frecuentes:</i>	Hipo, odinofagia, diarrea, dispepsia, úlcera esofágica, dolor abdominal superior*, dolor abdominal, hematemesis, dolor esofágico, eructación, melena (hematoquecia), trastorno esofágico, regurgitación del contenido gástrico, rigidez abdominal, espasmos esofágicos, esofagitis.
<i>Poco frecuentes:</i>	Heces líquidas, esofagitis ulcerosa, molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal inferior, estenosis pilórica adquirida, labios agrietados, colitis, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis, hemorragia esofágica, perforación esofágica.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Fístula traqueoesofágica, necrosis gastrointestinal
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Reacción de fotosensibilidad.
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, erupción cutánea, fragilidad cutánea, decoloración de la piel, úlcera cutánea, dermatitis exfoliativa, piel seca, milia, erupción máculo-papular, erupción papular, cicatrices, hiperpigmentación de la piel, lesión cutánea, nódulos cutáneos, urticaria.
<i>Poco frecuentes:</i>	Sudor frío, dermatitis, crecimiento anormal del cabello, mayor tendencia a moratones cicatrices queloides, sudor nocturno, erupción fotosensible, erupción macular, erupción con descamación, costras, dolor causado por costras, vitíligo.
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Dolor de espalda, dolor en las extremidades.
<i>Poco frecuentes:</i>	Contracción de las articulaciones, movilidad reducida de las articulaciones, dolor pectoral musculoesquelético, fascitis plantar.
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Retención urinaria.

<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia.
<u>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Nevus pigmentado.
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Pirexia.
<i>Frecuentes:</i>	Escalofríos, fatiga.
<i>Poco frecuentes:</i>	Sensación de quemazón, eritema en el lugar de inyección, letargia, malestar, edema periférico, dolor, edema foveal, intolerancia a la temperatura, debilidad.
<u>Investigaciones</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso, aumento de temperatura corporal.
<i>Poco frecuentes:</i>	Descenso del nivel de albúmina sérica, aumento del cloruro sérico, aumento de la urea sérica, hematocrito disminuido, hemoglobina reducida, saturación de oxígeno reducida, nivel total de proteínas reducido.
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Dolor postratamiento, abrasión
<i>Poco frecuentes:</i>	Ampollas, hemorragia postratamiento.

\* consulte la sección c.

#### c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

De los acontecimientos adversos graves (AAG) en el grupo TFD con PhotoBarr + OM, 44 (23,1%) se consideraron asociados al tratamiento. Las reacciones adversas graves (RAG) asociados al tratamiento más frecuentes fueron la deshidratación (4%) que sufrieron 5 pacientes. La mayoría de las RAG fueron trastornos gastrointestinales (8% - 11 pacientes), y, en particular, náuseas (3% - 4 pacientes), vómitos (3% - 4 pacientes) y dolor abdominal superior (2% - 2 pacientes).

La mayoría de las estenosis esofágicas asociadas al tratamiento (incluidos el estrechamiento esofágico y las estenosis esofágicas) descritas en el grupo TFD con PhotoBarr + OM fueron de intensidad leve a moderada (92%). Todos los incidentes de estenosis se consideraron asociados al tratamiento, de los cuales el 1% se calificó de "serio".

Durante el primer ciclo del tratamiento se observó una tasa de incidencia del 12% de estenosis esofágicas. La tasa de incidencia ascendió a un 32% al llevarse a cabo un segundo ciclo de tratamiento, especialmente en las áreas donde el segundo tratamiento se solapa con el primero, y ascendió un 10% en los pacientes que se sometieron a un tercer ciclo de tratamiento. La mayoría de estas estenosis fueron de intensidad leve a moderada y pudieron eliminarse con ayuda de 1-2 dilataciones. Un ocho por ciento fueron estenosis graves, en las que se precisaron múltiples dilataciones (6 - 10). La formación de estenosis esofágicas no puede reducirse o eliminarse con ayuda de esteroides.

#### 4.9 Sobredosis

##### *PhotoBarr*

No existe ninguna información sobre sobredosis con PhotoBarr. En lugar de administrarse la dosis recomendada de 2mg/kg en dosis única se administró en dos veces con intervalo de dos días (10 pacientes) y tres veces en el plazo de dos semanas (1 paciente), y no se notificó ninguna reacción adversa notable. No existen datos sobre los efectos de una sobredosis sobre la duración de la fotosensibilidad. No se aconseja llevar a cabo el tratamiento con luz láser si se administró una sobredosis de PhotoBarr. En el caso de una sobredosis, los pacientes tendrán que proteger sus ojos y piel de la luz directa del sol o de luz eléctrica fuerte durante 90 días. Además, los pacientes deberán realizar una prueba para comprobar su fotosensibilidad residual (ver sección 4.4.). El porfímero sódico no es dializable.

### *Luz láser*

A un par de pacientes con tumores endobronquiales superficiales se les administraron dosis de radiación dos a tres veces superiores a la dosis recomendada. Uno de estos pacientes padeció una disnea con peligro de muerte, mientras que el otro no presentó ninguna complicación notable. Se parte de que como consecuencia de una sobredosis de radiación se incrementarían los síntomas y se dañaría el tejido normal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Sensibilizadores utilizados en terapia fotodinámica/terapia con radiación, código ATC: L01X D01

#### Mecanismo de acción

El porfímero sódico es una mezcla de unidades de profirina que se unen entre sí formando cadenas de entre dos y ocho unidades. La acción citotóxica del porfímero sódico depende de la luz y el oxígeno. La terapia fotodinámica con PhotoBarr es un proceso de 2 etapas. En la primera etapa, se inyecta PhotoBarr por vía intravenosa. La depuración del medicamento en diversos tejidos se produce en el transcurso de 40-72 horas, pero los tumores, la piel y los órganos del sistema reticuloendotelial (incluidos el hígado y el bazo) retienen el porfímero sódico durante un plazo más largo de tiempo. En la segunda etapa se procede a la iluminación de un área determinada con luz láser con una longitud de onda de 630 nm. Se estima que la selectividad de los tumores y del tejido displásico durante el tratamiento se debe en parte a la retención selectiva del porfímero sódico, pero fundamentalmente a la emisión selectiva de la luz. Los daños celulares que produce la TFD con PhotoBarr son consecuencia de la propagación de reacciones de radicales libres. Se estima que las reacciones de radicales se inician después de que el porfímero sódico ha absorbido la luz produciendo una porfirina en estado excitado. Al transferirse el espín del porfímero sódico al oxígeno molecular puede generarse un oxígeno singlete. En las subsiguientes reacciones de radicales se puede formar radicales de superóxido e hidróxido. La muerte de las células tumorales se debe a la necrosis isquémica que se produce tras la oclusión vascular que en parte se debe seguramente a la liberación de tromboxanos A<sub>2</sub>. El tratamiento con láser induce un efecto fotoquímico y no uno térmico. La reacción necrótica y la respuesta inflamatoria concomitante evoluciona durante varios días.

#### Eficacia clínica

En un ensayo clínico controlado, un grupo de pacientes sometido a TFD con PhotoBarr + OM (omeprazol) (n=183) se comparó con un grupo de pacientes que sólo recibían OM (n=70). El criterio de selección de pacientes para este estudio fue que existiera una DAG demostrada por biopsia en el esófago de Barrett (EB). Se excluían del estudio pacientes con cáncer esofágico invasivo, pacientes con antecedentes de cáncer que no fuera un cáncer de piel del tipo no melanómico y los pacientes que habían sido tratados anteriormente en el esófago con TFD. Otro criterio de exclusión fue la existencia de contraindicaciones para el tratamiento con omeprazol en los pacientes.

Los pacientes elegidos aleatoriamente para ser sometidos a la TFD recibieron PhotoBarr a una dosis de 2 mg/kg de peso corporal mediante inyección intravenosa aplicada lentamente durante 3 a 5 minutos. Tras la inyección de PhotoBarr les fue administrado uno o 2 tratamientos con luz láser. La primera sesión de luz láser tuvo lugar 40-50 horas después de la inyección y la segunda sesión, siempre que estuviera indicada, 96-120 horas después de la inyección. Empezó a coadministrarse omeprazol (20 mg dos veces al día) como mínimo 2 días antes de la inyección de PhotoBarr. Los pacientes seleccionados aleatoriamente para el grupo sólo de OM recibieron 20 mg de omeprazol dos veces al día durante todo el transcurso del ensayo.

Se efectuaron revisiones de los pacientes cada 3 meses hasta que 4 resultados consecutivos de biopsias endoscópicas de revisión trimestrales fueron negativos en cuanto a DAG, y, a continuación,

bianualmente hasta que el último paciente participante había completado una serie de evaluaciones de revisión durante al menos 24 meses tras la aleatorización.

La TFD con PhotoBarr + OM fue un tratamiento eficaz para eliminar la DAG en pacientes con EB. Todos los análisis finales realizados después de haber transcurrido un mínimo de 24 meses tras la ejecución del tratamiento mostraron que un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes (77%) del grupo de TFD con PhotoBarr + OM presentaron una ablación completa de DAG en comparación con un 39% de los pacientes en el grupo de sólo OM ( $p < 0,0001$ ). El cincuenta y dos por ciento de los pacientes del grupo de TFD + OM presentó un epitelio de células escamosas normal, mientras que en el 59% de los pacientes había desaparecido la displasia en comparación con un 7% y un 14%, respectivamente, en el grupo de sólo OM ( $p < 0,0001$ ). Estos resultados confirman los resultados observados tras un mínimo de 6 meses de revisión, en los cuales el 72% de los pacientes presentaba una ablación de la DAG en el grupo de TFD con PhotoBarr + OM en comparación con un 31% en el grupo de sólo OM. El cuarenta y uno por ciento de los pacientes presentó un epitelio con células escamosas normal y en el 49% había desaparecido la displasia.

Al final de un periodo mínimo de revisión de dos años, el 13% de los pacientes del grupo de TFD con PhotoBarr + OM desarrolló un cáncer en comparación con un 28% en el grupo de sólo OM en la población ITT (intención de tratar). El porcentaje de pacientes del grupo de TFD + OM en los cuales se desarrolló un cáncer fue estadísticamente inferior al del grupo de sólo OM ( $p = 0,0060$ ). Las curvas de supervivencia indicaron que, al final del periodo completo de revisión, los pacientes del grupo de TFD + OM tenían una posibilidad del 83% de no tener cáncer frente a una posibilidad del 53% en los pacientes del grupo de sólo OM. La comparación de las curvas de supervivencia de los dos brazos de tratamiento empleando el test de Log Rank mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de ambos grupos en la población ITT ( $p = 0,0014$ ), lo que indica un retardo considerable en la progresión del cáncer.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del porfímero sódico se ha estudiado en 12 pacientes con cáncer endobronquial y en 23 voluntarios sanos (11 hombres y 12 mujeres), a los que se les había administrado 2 mg/kg de porfímero sódico mediante una inyección intravenosa lenta. Se obtuvieron muestras de plasma 56 días (pacientes) o 36 días (voluntarios) después de la inyección.

En los pacientes, la media de la concentración plasmática máxima  $C_{\text{máx}}$  fue de 79,6  $\mu\text{g/ml}$  (CV 61%, margen de 39-222), mientras que en los voluntarios la  $C_{\text{máx}}$  fue de 40  $\mu\text{g/ml}$  y el  $\text{ABC}_{\text{inf}}$  fue de 2400  $\mu\text{g/h/ml}$ .

### Distribución

La unión *in vitro* del porfímero sódico a las proteínas séricas humanas es de alrededor del 90%, y entre los 20 y los 100  $\mu\text{g/ml}$  es independiente de la concentración.

### Eliminación

El porfímero sódico es eliminado lentamente por el cuerpo, con un  $\text{CL}_T$  medio de 0,859 ml/h/kg (CV 53%) en los pacientes.

El descenso de la concentración sérica fue biexponencial, presentando una fase de distribución lenta y una fase de eliminación muy larga que comenzó aproximadamente a las 24 horas tras la inyección. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de 21,5 días (CV del 26 %, con un rango de 264-672) en los pacientes y de 17 días en los voluntarios.

### Poblaciones específicas

El efecto de la insuficiencia renal y hepática sobre la exposición al porfímero sódico no se ha evaluado hasta ahora (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

El sexo no tuvo ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos, excepto sobre  $t_{\text{máx}}$ , que correspondió a 1,5 horas en el caso de las mujeres y a 0,17 horas en el caso de los hombres. En el

momento en el que se realizaría la fotoactivación a las 40-50 horas tras la inyección, los perfiles farmacocinéticos del porfímero sódico en hombres y mujeres fueron muy similares.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El porfímero sódico no resultó ser mutagénico en las pruebas de genotoxicidad estándar en ausencia de luz. Tras la fotoactivación, el porfímero sódico resultó mutagénico en algunos tests realizados *in vitro*.

Los estudios de toxicología reproductiva no suministraron suficientes pruebas que confirmaran la seguridad del porfímero sódico durante el embarazo, al no haberse realizado ninguna fotoactivación. En estos estudios se comprobó fetotoxicidad pero no teratogenicidad en ratas y conejos sólo a las dosis intravenosas evaluadas (superiores o iguales a 4 mg/kg), que se produjeron a una frecuencia superior (diaria) que en el uso clínico.

Los estudios preclínicos indican que los componentes del porfímero sódico se excretan principalmente por vía fecal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido clorídrico (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

*Polvo:* 3 años

*Tras la reconstitución:* usar inmediatamente (en el plazo de 3 horas).

Después de haberse reconstituido, PhotoBarr deberá usarse inmediatamente (en el plazo de 3 horas) y preservarse de la luz. Se ha demostrado una estabilidad química y física para el uso de 3 horas a 23°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, el usuario asumirá la responsabilidad del tiempo de almacenamiento del producto en uso y de las condiciones previas a su utilización.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No usar después de la fecha de caducidad indicada en el envase y en el vial después de CAD.

No conservar a temperaturas superiores de 25°C.

Conservar el vial dentro del envase exterior para preservarlo de la luz.

Para más detalles sobre las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

15 mg de polvo en un vial (vidrio tipo I, capacidad de 7 ml) con un tapón gris de caucho butílico.  
Contenido del envase: 1 vial.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras formas de manipulación

### *Reconstitución*

El vial de PhotoBarr 15 mg debe reconstituirse con 6,6 ml de solución inyectable de glucosa al 5%, de forma que la concentración final de porfímero sódico en la solución inyectable sea de 2,5 mg/ml.

No emplear otros diluyentes. No mezclar PhotoBarr con otros medicamentos en la misma solución.

Se han de reconstituir suficientes viales de PhotoBarr con objeto de suministrarle al paciente la dosis de 2 mg/kg. Para la mayoría de los pacientes (hasta 75 kg de peso) serán suficientes dos viales de PhotoBarr de 75 mg. Se necesitará un vial de PhotoBarr de 15 mg por cada 7,5 kg de peso corporal adicionales.

### *Derramamiento y eliminación*

Los derramamientos de PhotoBarr deben limpiarse con un trapo húmedo. Debe evitarse el contacto con la piel y los ojos por la posibilidad de que se produzcan reacciones de fotosensibilidad al exponerse a la luz. Se recomienda el uso de guantes de goma y protección ocular.

PhotoBarr es un producto de uso único, por lo que se deberá desechar cualquier solución que no se haya utilizado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.>

### *Exposición accidental*

PhotoBarr no es un irritante ocular primario ni un irritante cutáneo primario. No obstante, debido a su capacidad para inducir fotosensibilidad, PhotoBarr podría irritar los ojos o la piel en presencia de luz intensa. Es importante evitar el contacto con los ojos y con la piel durante la preparación o la administración. En cuanto a las sobredosis durante el tratamiento, cualquier persona que se se haya expuesto accidentalmente a ellas debe protegerse de la luz intensa.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pinnacle Biologics B.V.  
p/a Trust Company Amsterdam B.V.  
Crystal Tower 2<sup>st</sup> Floor,  
Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam  
Países Bajos

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/272/001

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 de Marzo de 2004

Fecha de la última renovación: 4 de Marzo de 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

En la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> dispone de información detallada sobre este producto.

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PhotoBarr 75 mg polvo para solución inyectable.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 75 mg de porfímero sódico. Una vez reconstituida, la solución contiene 2,5 mg de porfímero sódico por mililitro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo de color rojo a marrón rojizo, liofilizado o en forma de torta.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

La terapia fotodinámica (TFD) con PhotoBarr está indicada en ablación de la displasia de alto grado (DAG) en pacientes con esófago de Barrett (EB).

### 4.2 Posología y forma de administración

La terapia fotodinámica sólo debe llevarse a cabo por un médico con experiencia en procedimientos endoscópicos con láser o bien bajo su supervisión. El medicamento debe administrarse únicamente cuando exista material disponible y personal experimentado para la evaluación y el tratamiento de la anafilaxia.

#### Posología

La dosis recomendada de PhotoBarr es 2 mg/kg de peso corporal.

Solución reconstituida de PhotoBarr (ml) = peso del paciente (kg) x 2 mg/kg = 0,8 x peso del paciente  
2,5 mg/ml

Tras la reconstitución, la solución de PhotoBarr adquiere un color rojo oscuro a marrón rojizo opacos.

La solución sólo debe usarse si está libre de partículas y no presenta señales visibles de deterioro.

La terapia fotodinámica con PhotoBarr es un proceso de dos etapas en el cual se tienen que administrar tanto el medicamento como la radiación. Un ciclo de TFD consiste en una inyección más dos aplicaciones de luz.

En el caso de que la DAG persista, podrán realizarse otros ciclos de tratamiento (hasta tres ciclos como máximo, separados por lo menos por períodos de 90 días), a fin de aumentar la tasa de respuesta. Esto debe tenerse en cuenta frente al aumento del riesgo de producir estenosis esofágica (ver secciones 4.8 y 5.1).

La progresión al cáncer se ha relacionado con el número de ciclos de TFD administrados. Los pacientes que recibieron un ciclo de TFD tuvieron un riesgo más elevado de progresión al cáncer que los pacientes que recibieron dos o tres ciclos de TFD (50% frente al 39% y al 11%, respectivamente)

### Método de administración

Antes de administrar el producto, consulte las instrucciones de reconstitución en la sección 6.6

Los médicos tienen que estar familiarizados con el uso de la TFD. La primera fase de TFD corresponde a la inyección intravenosa lenta de PhotoBarr. La segunda fase de la terapia corresponde a la iluminación con luz láser tras la inyección de PhotoBarr durante 40-50 horas. Se puede someter a los pacientes a una segunda exposición a luz láser 96-120 horas después de la administración.

PhotoBarr se administra en forma de una sola inyección intravenosa lenta durante el transcurso de 3 a 5 minutos. Si accidentalmente se inyecta el producto fuera de la vena, el tejido paravenoso puede dañarse. Por tal razón, la inyección se realizará con sumo cuidado para prevenir una extravasación en el lugar de inyección. Si se produce una extravasación, el área afectada se deberá proteger contra la luz durante un mínimo de 90 días. No se conoce si la inyección de otra sustancia en el lugar de extravasación supone una ventaja.

Aproximadamente, 40-50 horas tras haber administrado PhotoBarr, se aplicará la radiación mediante un difusor de fibra óptica que se pasará a través del canal central de un balón de centrado. La combinación de difusor de fibra óptica / balón elegida dependerá de la longitud del esófago que se vaya a tratar (Tabla 1).

Tabla 1. Combinación<sup>a</sup> de difusor de fibra óptica / balón

Longitud de la mucosa de Barrett tratada (cm)	Tamaño del difusor de fibra óptica (cm)	Tamaño de la luz del balón (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

<sup>a</sup> A ser posible, el segmento de EB que se haya seleccionado para el tratamiento deberá incluir márgenes de tejido normal de unos pocos milímetros de longitud en los extremos proximal y distal.

### *Dosis de luz*

La fotoactivación se controla con ayuda de la dosis total de radiación suministrada. El objetivo es exponer y tratar todas las áreas de DAG y la longitud total del EB. La dosis de radiación administrada corresponderá a 130 Julios/cm (J/cm) de longitud del difusor utilizando un balón de centrado. Sobre la base de los estudios preclínicos realizados, la intensidad de luz aceptable para la combinación de balón / difusor oscila entre los 175 y 270 mW/cm de difusor.

Para calcular la dosis de luz, se utilizará la siguiente ecuación específica de dosimetría de radiación válida para todos los difusores de fibra óptica:

$$\text{Dosis de luz (J/cm)} = \frac{\text{Rendimiento de potencia del difusor (W)} \times \text{tiempo de tratamiento (s)}}{\text{Longitud del difusor (cm)}}$$

La Tabla 2 contiene los ajustes que se utilizarían para emitir la dosis en el periodo de tiempo más corto posible (intensidad de la radiación de 270 mW/cm). También se incluye una variante (intensidad de la radiación de 200 mW/cm) para el caso de tener que adaptar los láseres, cuya capacidad total no exceda 2,5 W.

Tabla 2. Rendimiento de potencia de la fibra óptica y tiempos de tratamiento necesarios para la emisión de 130 J/cm de longitud del difusor con ayuda del balón de centrado

Longitud de la luz del balón (cm)	Longitud del difusor (cm)	Intensidad de la radiación (mW/cm)	Rendimiento de potencia necesario del difusor <sup>a</sup> (W)	Tiempo de tratamiento (s)	Tiempo de tratamiento (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

<sup>a</sup> Medido sumergiendo el difusor en la cubeta en el vatímetro y aumentando lentamente la potencia del láser. Nota: El láser no tiene que proveer más de 1,5 veces el rendimiento de potencia necesario del difusor. Si se precisa un valor superior al indicado, deberá controlarse el sistema.

Los difusores de fibra óptica cortos ( $\leq 2,5$  cm) se utilizan para pretratar nódulos con 50 J/cm de longitud del difusor antes del tratamiento regular de balón en la primera sesión de luz láser o para el retratamiento de áreas "omitidas" tras la primera sesión de irradiación. Para este tratamiento, el difusor de fibra óptica se utiliza sin balón aplicándose una intensidad de radiación de 400 mW/cm. En la Tabla 3 se muestran los rendimientos de potencia de la fibra óptica y los tiempos de tratamiento adecuados con una intensidad de radiación de 400 mW/cm.

Tabla 3. Difusores de fibra óptica cortos que se utilizan sin balón de centrado para emitir 50 J/cm de la longitud del difusor a una intensidad de radiación de 400 mW/cm

Longitud del difusor (cm)	Rendimiento de potencia necesario del difusor <sup>a</sup> (W)	Tiempo de tratamiento (s)	Tiempo de tratamiento (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

<sup>a</sup> Medido sumergiendo el difusor en una cubeta en el vatímetro y aumentando lentamente la potencia del láser. Nota: El láser no tiene que proveer más de 1,5 veces el rendimiento de potencia necesario del difusor. Si se precisa un valor superior al indicado, deberá controlarse el sistema.

#### Primera aplicación de luz láser

En la primera sesión de irradiación se tratan como máximo 7 cm de mucosa de Barrett utilizando para ello un balón de centrado de tamaño adecuado y un difusor de fibra óptica (Tabla 1). A ser posible, el segmento que se haya seleccionado para el tratamiento deberá incluir el área completa de DAG. A ser posible, el segmento de EB que se haya seleccionado para el tratamiento deberá incluir márgenes de tejido normal de unos pocos milímetros de longitud en los extremos proximal y distal. Los nódulos se pretratarán a una dosis de radiación de 50 J/cm de longitud del difusor con un difusor de fibra óptica corto ( $\leq 2,5$  cm) acoplado directamente a los nódulos, llevándose luego a cabo la aplicación estándar de balón según lo descrito arriba.

#### Repetición de la aplicación de luz láser

Existe la posibilidad de efectuar una segunda aplicación de luz láser a un segmento tratado previamente que muestre un área "omitida" (es decir, un área en la que la respuesta de la mucosa es insuficiente). Para ello, se utilizará un difusor de fibra óptica corto ( $\leq 2,5$  cm) a una dosis de radiación láser de 50 J/cm de longitud del difusor (ver Tabla 3). El régimen de tratamiento se resume en la Tabla 4. En los pacientes con EB  $> 7$  cm el resto de epitelio de Barrett no tratado deberá tratarse con un segundo ciclo de TFD tras un periodo mínimo de 90 días.

Tabla 4. Displasia de alto grado en esófago de Barrett de  $\leq 7$  cm

Procedimiento	Día de examen	Dispositivos emisores de luz	Objetivo del tratamiento
Inyección de PhotoBarr	Día 1	NP	Absorción del fotosensibilizante
Aplicación de luz láser	Día 3 <sup>a</sup>	Balón de 3, 5 ó 7 cm (130 J/cm)	Fotoactivación
Aplicación de luz láser	Día 5	Difusor de fibra óptica corto ( $\leq 2,5$ cm) (50 J/cm)	Tratamiento exclusivo de las áreas "omitidas"

<sup>a</sup>Los nódulos discretos obtendrán una aplicación inicial de luz láser de 50 J/cm (con un difusor corto) antes de comenzar con la aplicación de luz láser con balón.

Los pacientes pueden someterse a un segundo ciclo de TFD tras un periodo mínimo de 90 días tras el tratamiento inicial; se podrán efectuar como máximo tres ciclos de TFD (cada inyección en intervalos de 90 días como mínimo) en segmentos tratados previamente que sigan presentando DAG o en un nuevo segmento si el segmento de Barrett inicial tenía  $>7$  cm de longitud. Tanto el segmento residual como el adicional podrán tratarse en la(s) misma(s) sesiones de radiación láser si la longitud total de los segmentos tratados con la combinación balón / difusor no es superior a 7 cm. Si se trata de un segmento esofágico tratado previamente que no se ha curado lo suficiente y/o la evaluación histológica de la biopsia no es clara, el siguiente ciclo de TFD debería posponerse 1-2 meses más.

Es indispensable trabajar con gran exactitud, con objeto de garantizar la dosificación de PhotoBarr y/o la dosis de radiación correctas, puesto que una dosis errónea tanto del medicamento como de la radiación puede conducir a un tratamiento menos eficaz o tener consecuencias negativas para el paciente. La terapia fotodinámica con PhotoBarr debe ser aplicada por médicos con experiencia en el uso endoscópico de TFD y únicamente en centros que dispongan del equipamiento adecuado para llevar a cabo este procedimiento.

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

PhotoBarr no está recomendado para su uso en pacientes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

##### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

No es necesario modificar la dosis en función de la edad del paciente.

##### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición al porfímero sódico (ver sección 4.3).

##### *Alteraciones hepáticas*

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición al porfímero sódico (ver secciones 4.3 y 4.4).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo y a otras porfirinas o a alguno de los excipientes.

Porfiria.

Insuficiencia renal y/o hepática graves.

Varices esofágicas o gástricas o pacientes con úlceras esofágicas de >1 cm de diámetro.

Fístula tráqueoesofágica o bronquioesofágica.

Sospecha de erosión de los principales vasos sanguíneos, debido al riesgo de hemorragias masivas potencialmente mortales.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La eficacia y especialmente la seguridad de TFD con PhotoBarr no han sido determinadas hasta ahora en pacientes en los cuales la esofagectomía esté contraindicada o no proceda su ejecución. La terapia fotodinámica con PhotoBarr se ha estudiado exclusivamente en pacientes que no presentaban afecciones médicas graves, tales como insuficiencia cardíaca congestiva o una afección pulmonar seria o en estado avanzado, que pudieran influir en la elección de pacientes para procedimientos quirúrgicos.

En ensayos clínicos, TFD con PhotoBarr sólo se ha testado en pacientes que desconocían la terapia ablativa de la mucosa. No se ha evaluado hasta ahora la seguridad y eficacia en los pacientes en los que otra terapia ablativa de la mucosa no dió resultado.

##### *Pacientes de edad avanzada*

En los pacientes de más de 75 años el riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos relacionados con las vías respiratorias, como p. ej. efusión pleural o disnea, es superior.

##### *Trastornos pulmonares o cardíacos*

En los pacientes con enfermedades pulmonares o cardíacas o con antecedentes de dichas enfermedades habrá que adoptar medidas de precaución. En estos pacientes, el riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos relacionados con los pulmones o el corazón, tales como trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, disnea, tos, derrame pleural, faringitis, atelectasis y acontecimientos como la deshidratación (ver también sección 4.8) es superior.

##### *Fotosensibilidad*

Todos los pacientes tratados con PhotoBarr serán fotosensibles, por lo que se deberán adoptar medidas de precaución para evitar la exposición de la piel y los ojos a la luz solar directa o a la luz eléctrica fuerte (de lámparas para examen médico, incluidas las lámparas dentales, lámparas de salas de operación, bombillas de alumbrado sin pantalla en gran proximidad, lámparas de neón, etc.) durante al menos 90 días tras efectuarse el tratamiento, dado que algunos pacientes pueden permanecer fotosensibles hasta 90 días o más. Durante este plazo de tiempo, los pacientes tienen que usar gafas de sol con una transmitancia media de luz blanca <4% en el exterior. La fotosensibilidad se debe a las sustancias fotoactivas residuales que estarán presentes en todas las partes de la piel. No obstante, es beneficioso exponer la piel a la luz ambiental en espacios cerrados, ya que los restos de medicamento serán inactivados gradualmente mediante una reacción de fotoblanqueado. Por tal razón, los pacientes no deben permanecer en recintos oscurecidos durante este periodo de tiempo, debiendo ser animados a exponer su piel a la luz ambiental en espacios interiores. El nivel de fotosensibilidad variará en las diferentes zonas del cuerpo dependiendo del grado de exposición previa a la luz. Antes de exponer cualquier zona de la piel a la luz directa del sol o luz eléctrica fuerte, el paciente deberá hacer una prueba para comprobar si presenta un grado residual de fotosensibilidad. Para ello, se expondrá una pequeña zona de piel a la luz solar durante 10 minutos. El tejido alrededor de los ojos suele ser más sensible, por lo que no se recomienda usar la cara para la prueba. Si en el plazo de 24 horas no se produce ninguna reacción de fotosensibilidad (eritema, edema, ampollas), el paciente podrá retomar gradualmente las actividades normales al aire libre, si bien deberá seguir adoptando al principio medidas de precaución aumentando progresivamente el tiempo de exposición. Si al realizar esta prueba en un área restringida de piel se produce algún tipo de reacción de fotosensibilidad, el paciente tendrá que seguir tomando precauciones durante otras 2 semanas antes de volver a efectuar una nueva prueba. Si los pacientes viajan a una zona geográfica donde la radiación solar sea más intensa, deberán volver a comprobar su nivel de fotosensibilidad. Los filtros solares convencionales contra rayos UV

(ultravioletas) no sirven para proteger contra reacciones de fotosensibilidad porque la fotoactivación es causada por la luz visible.

#### *Insuficiencia hepática*

No se dispone de datos farmacocinéticos ni de seguridad en pacientes con insuficiencia hepática. Según los datos disponibles sobre sustancias fotoactivas que se eliminan principalmente por vía hepatobiliar, la gravedad de las reacciones fototóxicas así como la duración del período de fotosensibilidad en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática. PhotoBarr está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben ser claramente informados de que el periodo durante el cual es necesario adoptar las medidas de precaución abajo indicadas puede ser superior a 90 días.

#### *Sensibilidad ocular*

Se recomendará a los pacientes consultar a su oftalmólogo si observan cualquier alteración de la vista tras haber sido sometidos a un tratamiento de TFD con PhotoBarr.

#### *Hipersensibilidad*

Es necesario notificar las reacciones de hipersensibilidad aguda incluyendo la anafilaxis. En el caso de una reacción alérgica, deben tomarse las medidas apropiadas (estándar de cuidado) y no debe repetirse el tratamiento de terapia fotodinámica (TFD). El medicamento debe administrarse únicamente cuando haya disponible material y personal experimentado en la evaluación y el tratamiento de la anafilaxia.

#### *Dolor torácico no cardíaco*

Como consecuencia del tratamiento TFD, los pacientes pueden verse aquejados de dolor pectoral debido a inflamaciones en el lugar del tratamiento. Este dolor puede ser suficientemente fuerte como para estar indicada la prescripción de analgésicos opiáceos durante un corto periodo de tiempo.

#### *Estenosis esofágica*

El uso profiláctico de corticosteroides para reducir la formación de estenosis debe evitarse durante la TFD, ya que se ha comprobado que no reduce sino que puede incluso favorecer la formación de estenosis.

#### *Nutrición en pacientes*

La TFD con PhotoBarr causa regularmente disfagia, odinofagia, náusas y vómitos. Por tal motivo, debe recomendarse a los pacientes la ingestión de alimentos líquidos durante los primeros días (y hasta durante 4 semanas) tras la aplicación de la luz láser. Si la ingesta de alimentos y/o bebidas resulta imposible o si se producen vómitos repetidamente, se debe recomendar a los pacientes que regresen al centro hospitalario para efectuar una evaluación y administrarles líquido por vía intravenosa si fuera necesario.

#### *Usar antes o después de la radioterapia*

Si se procede a la TFD antes o después de la radioterapia, deberá haber un lapso de tiempo suficientemente grande entre ambos tratamientos, con objeto de asegurar que la reacción inflamatoria producida por el primer tratamiento ha desaparecido antes de comenzar el segundo tratamiento.

#### *Tromboembolismo*

Puede existir un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos especialmente en pacientes con inmovilización prolongada, después de una cirugía mayor y otros factores de riesgo tromboembólicos.

#### *Procedimiento de seguimiento*

Hasta el momento no existen datos sobre el efecto a largo plazo de PhotoBarr (tras más de dos años). Además, los médicos deben ser conscientes de que puede producirse un sobrecrecimiento escamoso y del riesgo de no detectar un cáncer.

Por esta razón es aconsejable seguir llevando a cabo controles adecuados y rigurosos, aunque endoscópicamente se observe una restitución parcial o completa de la mucosa escamosa normal.

En los ensayos clínicos con PhotoBarr, las revisiones se efectuaron cada tres meses o bien cada seis meses si cuatro resultados consecutivos de biopsias confirmaban la desaparición de la displasia de alto grado (ver sección 5.1).

Habrán de observarse las directrices existentes sobre el tratamiento y la vigilancia.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios formales de farmacocinética acerca de las interacciones de PhotoBarr con otros medicamentos.

Un estudio en el que se investigaban interacciones farmacodinámicas ha puesto de manifiesto que puede disminuirse la seguridad del tratamiento cuando se administran corticoesteroides antes o de forma concomitante con la TFD con objeto de reducir la formación de estenosis.

Es posible que el uso concomitante de otros agentes fotosensibilizantes (p. ej. tetraciclina, sulfonamidas, fenotiacinas, agentes hipoglucémicos del tipo sulfonilurea, diuréticos del tipo tiazida, griseofulvina y fluoroquinolonas) incremente la reacción de fotosensibilidad.

La TFD con PhotoBarr causa daños intracelulares directos al poner en marcha reacciones en cadena de radicales que dañan las membranas intracelulares y las mitocondrias. Los daños tisulares también se deben a la isquemia resultante de la vasoconstricción, la activación de las plaquetas, la aglomeración y la coagulación. Las investigaciones con animales y con cultivos de células sugieren que existen muchas sustancias activas que influyen en el resultado de la TFD, dándose algunos ejemplos más adelante. No existen datos humanos disponibles que apoyen o rebatan estas posibilidades.

Se espera que los compuestos que extinguen las especies activas de oxígeno o atrapan radicales, tales como el dimetilsulfóxido, beta-caroteno, etanol, formiato y manitol reduzcan la actividad de la TFD. Los datos preclínicos también sugieren que la isquemia tisular, el alopurinol, los bloqueantes de los canales de calcio y algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden interferir en la TFD con PhotoBarr. Los medicamentos que reducen la coagulación, la vasoconstricción o la aglomeración de las plaquetas, como p. ej. los inhibidores de los tromboxanos A<sub>2</sub>, pueden reducir la eficacia de la TFD.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen datos clínicos sobre embarazos de riesgo en el caso de porfímero sódico. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, el desarrollo embrional / fetal, el parto y el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. PhotoBarr no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que exista una necesidad evidente. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes, durante y como mínimo hasta 90 días después del tratamiento.

##### Lactancia

Se desconoce si porfímero sódico es excretado en la leche materna. En ratas lactantes, el porfímero sódico se excretó en la leche. Deberá interrumpirse el periodo de lactancia antes de comenzar el tratamiento.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Como en TFD puede ser necesario administrar sedantes, se adoptarán las medidas correspondientes de precaución. Cuando hayan recibido sedación para el procedimiento, los pacientes no deberán conducir ni usar máquinas tras el tratamiento con luz láser.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### a. Resumen del perfil de seguridad

Todos los pacientes tratados con PhotoBarr serán fotosensibles, por lo que se deberán adoptar medidas de precaución para evitar la exposición a la luz solar o a la luz eléctrica fuerte (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con marca descubierta, los 24 sujetos sanos sufrieron reacciones de fotosensibilidad, que se manifestaron en forma característica de erupciones eritematosas y edemas de intensidad ligera a moderada. Las reacciones de fotosensibilidad se produjeron principalmente en la cara, las manos y la región del cuello, es decir, en las zonas de la piel más propensas a exponerse accidentalmente a la luz del sol. Se han descrito manifestaciones cutáneas menos frecuentes en zonas donde se habían producido reacciones de fotosensibilidad, tales como crecimiento más rápido del cabello, decoloración cutánea, nódulos cutáneos, arrugas y fragilidad cutánea. Estas manifestaciones pueden ser atribuibles a un estado de pseudoporfiria (porfiria cutánea temporal inducida por medicamentos). La frecuencia y naturaleza de las reacciones de fotosensibilidad que se observaron en este estudio se diferencian de la incidencia documentada que se observó en estudios clínicos con pacientes con cáncer (aprox. 20%) o la incidencia descrita espontáneamente en el uso comercial de PhotoBarr (< 20%). Es posible que la exposición prolongada a la luz en la unidad de investigación clínica o la exposición accidental a la luz solar tras haber sido dados de alta sean responsables de la gran frecuencia de las reacciones de fotosensibilidad. El estilo de vida más activo de los sujetos sanos y relativamente más jóvenes comparado con los pacientes de cáncer puede haber sido un factor que contribuyera a estas reacciones de fotosensibilidad.

En el ensayo clínico controlado de EB con DAG, se comparó la TFD con PhotoBarr en conexión con el tratamiento con omeprazol (TFD + OM) con un grupo tratado sólo con omeprazol (sólo OM). En el grupo TFD + OM se trataron 133 pacientes. Las reacciones adversas descritas más frecuentemente fueron reacciones de fotosensibilidad (69%), estenosis esofágica (40%), vómitos (32%), dolor pectoral de origen no cardíaco (20%), pirexia (20%), disfagia (19%), estreñimiento (13%), deshidratación (12%) y náuseas (11%). La mayoría de las reacciones adversas descritas eran de intensidad leve a moderada.

##### b. Resumen tabular de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas se relacionan, a continuación, en la Tabla 5 clasificándose por órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas con porfímero de sodio

<u>Infecciones e infestaciones</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Bronquitis, infección micótica de las uñas, sinusitis, infección cutánea.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Neumonía
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Carcinoma de las células basales, lentigo.
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Leucocitosis.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Anemia

<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hipersensibilidad
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Deshidratación*.
<i>Frecuentes:</i>	Apetito reducido, desequilibrio electrolítico.
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipocalemia.
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Ansiedad, insomnio.
<i>Poco frecuentes:</i>	Agitación.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Dolor de cabeza, parestesia, disgeusia.
<i>Poco frecuentes:</i>	Mareos, hipoestesia, temblor.
<u>Trastornos oculares</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, edema ocular.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Cataratas
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Sordera, tinnitus, tinnitus agravado.
<u>Trastornos cardíacos</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Taquicardia, dolor pectoral.
<i>Poco frecuentes:</i>	Angina de pecho, fibrilación auricular, aleteo auricular, molestias pectorales.
<u>Trastornos vasculares</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hemorragia, sofocos, hipotensión, hipotensión ortostática.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Embolia, trombosis venosa profunda, flebitis
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Efusión pleural, faringitis, atelectasia, disnea.
<i>Poco frecuentes:</i>	Asfixia, disnea por esfuerzo, hemoptisis, hipoxia, congestión nasal, neumonía por inhalación, tos productiva, depresión respiratoria, congestión del tracto respiratorio, respiración sibilante.
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Estenosis esofágica adquirida*, vómitos*, disfagia, estreñimiento, náuseas*.
<i>Frecuentes:</i>	Hipo, odinofagia, diarrea, dispepsia, úlcera esofágica, dolor abdominal superior*, dolor abdominal, hematemesis, dolor esofágico, eructación, melena (hematoquecia), trastorno esofágico, regurgitación del contenido gástrico, rigidez abdominal, espasmos esofágicos, esofagitis.
<i>Poco frecuentes:</i>	Heces líquidas, esofagitis ulcerosa, molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal inferior, estenosis pilórica adquirida, labios agrietados, colitis, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis, hemorragia esofágica, perforación esofágica.
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Fístula traqueoesofágica, necrosis gastrointestinal
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Reacción de fotosensibilidad.
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, erupción cutánea, fragilidad cutánea, decoloración de la piel, úlcera cutánea, dermatitis exfoliativa, piel seca, milia, erupción máculo-papular, erupción papular, cicatrices, hiperpigmentación de la piel, lesión cutánea, nódulos cutáneos, urticaria.
<i>Poco frecuentes:</i>	Sudor frío, dermatitis, crecimiento anormal del cabello, mayor tendencia a moratones, cicatrices queloides, sudor nocturno, erupción fotosensible, erupción macular, erupción con descamación, costras, dolor causado por costras, vitíligo.
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Dolor de espalda, dolor en las extremidades.
<i>Poco frecuentes:</i>	Contracción de las articulaciones, movilidad reducida de las articulaciones,

dolor pectoral musculoesquelético, fascitis plantar.	
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Retención urinaria.
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia.
<u>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</u>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Nevus pigmentado.
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Pirexia.
<i>Frecuentes:</i>	Escalofríos, fatiga.
<i>Poco frecuentes:</i>	Sensación de quemazón, eritema en el lugar de inyección, letargia, malestar, edema periférico, dolor, edema foveal, intolerancia a la temperatura, debilidad.
<u>Investigaciones</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso, aumento de temperatura corporal.
<i>Poco frecuentes:</i>	Descenso del nivel de albúmina sérica, aumento del cloruro sérico, aumento de la urea sérica, hematocrito disminuido, hemoglobina reducida, saturación de oxígeno reducida, nivel total de proteínas reducido.
<u>Lesiones, traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Dolor postratamiento, abrasión
<i>Poco frecuentes:</i>	Ampollas, hemorragia postratamiento.

\* consulte la sección c.

#### c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

De los acontecimientos adversos graves (AAG) en el grupo TFD con PhotoBarr + OM, 44 (23,1%) se consideraron asociados al tratamiento. Los AAG asociados al tratamiento más frecuentes fueron la deshidratación (4%) que sufrieron 5 pacientes. La mayoría de los AAG experimentados por 11 pacientes fueron trastornos gastrointestinales (8%, 11 pacientes), y, en particular, náuseas (3% - 4 pacientes), vómitos (3% - 4 pacientes) y dolor abdominal superior (2%, 2 pacientes).

La mayoría de las estenosis esofágicas asociadas al tratamiento (incluidos el estrechamiento esofágico y las estenosis esofágicas) descritas en el grupo TFD con PhotoBarr + OM fueron de intensidad leve a moderada (92%). Todos los incidentes de estenosis se consideraron asociados al tratamiento, de los cuales el 1% se calificó de "serio".

Durante el primer ciclo del tratamiento se observó una tasa de incidencia del 12% de estenosis esofágicas. La tasa de incidencia ascendió a un 32% al llevarse a cabo un segundo ciclo de tratamiento, especialmente en las áreas donde el segundo tratamiento se solapa con el primero, y ascendió un 10% en los pacientes que se sometieron a un tercer ciclo de tratamiento. La mayoría de estas estenosis fueron de intensidad leve a moderada y pudieron eliminarse con ayuda de 1-2 dilataciones. Un ocho por ciento fueron estenosis graves, en las que se precisaron múltiples dilataciones (6 - >10). La formación de estenosis esofágicas no puede reducirse o eliminarse con ayuda de esteroides.

## 4.9 Sobredosis

### *PhotoBarr*

No existe ninguna información acerca de sobredosis con PhotoBarr. En lugar de administrarse la dosis recomendada de 2mg/kg en dosis única se administró en dos veces con intervalo de dos días (10 pacientes) y tres veces en el plazo de dos semanas (1 paciente), y no se notificó ninguna reacción adversa notable. No existen datos sobre los efectos de una sobredosis sobre la duración de la fotosensibilidad. No se aconseja llevar a cabo el tratamiento con luz láser si se administró una

sobredosis de PhotoBarr. En el caso de una sobredosis, los pacientes tendrán que proteger sus ojos y piel de la luz directa del sol o de luz eléctrica fuerte durante 90 días. Además, los pacientes deberán realizar una prueba para comprobar su fotosensibilidad residual (ver sección 4.4.). El porfímero sódico no es dializable.

#### *Luz láser*

A un par de pacientes con tumores endobronquiales superficiales se les administraron dosis de radiación dos a tres veces superiores a la dosis. Uno de estos pacientes padeció una disnea con peligro de muerte, mientras que el otro no presentó ninguna complicación notable. Se parte de que como consecuencia de una sobredosis de radiación se incrementarían los síntomas y se dañaría el tejido normal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: sensibilizadores utilizados en terapia fotodinámica/terapia con radiación, código ATC: L01X D01

#### Mecanismo de acción

El porfímero sódico es una mezcla de unidades de profirina que se unen entre sí formando cadenas de entre dos y ocho unidades. La acción citotóxica del porfímero sódico depende de la luz y el oxígeno. La terapia fotodinámica con PhotoBarr es un proceso de 2 etapas. En la primera etapa, se inyecta PhotoBarr por vía intravenosa. La depuración del medicamento en diversos tejidos se produce en el transcurso de 40-72 horas, pero los tumores, la piel y los órganos del sistema retículoendotelial (incluidos el hígado y el bazo) retienen el porfímero sódico durante un plazo más largo de tiempo. En la segunda etapa se procede a la iluminación de un área determinada con luz láser con una longitud de onda de 630 nm. Se estima que la selectividad de los tumores y del tejido displásico durante el tratamiento se debe en parte a la retención selectiva del porfímero sódico, pero fundamentalmente a la emisión selectiva de la luz. Los daños celulares que produce la TFD con porfímero sódico son consecuencia de la propagación de reacciones de radicales libres. Se estima que las reacciones de radicales se inician después de que el porfímero sódico ha absorbido la luz produciendo una porfirina en estado excitado. Al transferirse el espín del porfímero sódico al oxígeno molecular puede generarse un oxígeno singlete. En las subsiguientes reacciones de radicales se puede formar radicales de superóxido e hidróxido. La muerte de las células tumorales se debe a la necrosis isquémica que se produce tras la oclusión vascular que en parte se debe seguramente a la liberación de tromboxanos A<sub>2</sub>. El tratamiento con láser induce un efecto fotoquímico y no uno térmico. La reacción necrótica y la respuesta inflamatoria concomitante evoluciona durante varios días.

#### Eficacia clínica

En un ensayo clínico controlado, un grupo de pacientes sometido a TFD con PhotoBarr + OM (omeprazol) (n=183) se comparó con un grupo de pacientes que sólo recibían OM (n=70). El criterio de selección de pacientes para este estudio fue que existiera una DAG demostrada por biopsia en el esófago de Barrett (EB). Se excluían del estudio pacientes con cáncer esofágico invasivo, pacientes con antecedentes de cáncer que no fuera un cáncer de piel del tipo no melanómico y los pacientes que habían sido tratados anteriormente en el esófago con TFD. Otro criterio de exclusión fue la existencia de contraindicaciones para el tratamiento con omeprazol en los pacientes.

Los pacientes elegidos aleatoriamente para ser sometidos a la TFD recibieron PhotoBarr en una dosis de 2 mg/kg de peso corporal mediante inyección intravenosa aplicada lentamente durante 3 a 5 minutos. Tras la inyección de PhotoBarr les fue administrado uno o 2 tratamientos con luz láser. La primera sesión de luz láser tuvo lugar 40-50 horas después de la inyección y la segunda sesión, siempre que estuviera indicada, 96-120 horas después de la inyección. Empezó a coadministrarse omeprazol (20 mg dos veces al día) como mínimo 2 días antes de la inyección de PhotoBarr. Los pacientes seleccionados aleatoriamente para el grupo sólo de OM recibieron 20 mg de omeprazol dos veces al día durante todo el transcurso del ensayo.

Se efectuaron revisiones de los pacientes cada 3 meses hasta que 4 resultados consecutivos de biopsias endoscópicas de revisión fueron negativos en cuanto a DAG, y, a continuación, bianualmente hasta que el último paciente participante había completado una serie de evaluaciones de revisión durante al menos 24 meses tras la aleatorización.

La TFD con PhotoBarr + OM fue un tratamiento eficaz para eliminar la DAG en pacientes con EB. Todos los análisis finales realizados después de haber transcurrido un mínimo de 24 meses tras la ejecución del tratamiento mostraron que un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes (77%) del grupo de TFD con PhotoBarr + OM presentaron una ablación completa de DAG en comparación con un 39% de los pacientes en el grupo de sólo OM ( $p < 0,0001$ ). El cincuenta y dos por ciento de los pacientes del grupo de TFD + OM presentó un epitelio de células escamosas normal, mientras que en el 59% de los pacientes había desaparecido la displasia en comparación con un 7% y un 14%, respectivamente, en el grupo de sólo OM ( $p < 0,0001$ ). Estos resultados confirman los resultados observados tras un mínimo de 6 meses de revisión, en los cuales el 72% de los pacientes presentaba una ablación de la DAG en el grupo de TFD con PhotoBarr + OM en comparación con un 31% en el grupo de sólo OM. El cuarenta y uno por ciento de los pacientes presentó un epitelio con células escamosas normal y en el 49% había desaparecido la displasia.

Al final de un periodo mínimo de revisión de dos años, el 13% de los pacientes del grupo de TFD con PhotoBarr + OM desarrolló un cáncer en comparación con un 28% en el grupo de sólo OM en la población ITT (intención de tratar). El porcentaje de pacientes del grupo de TFD + OM en los cuales se desarrolló un cáncer fue estadísticamente inferior al del grupo de sólo OM ( $p = 0,0060$ ). Las curvas de supervivencia indicaron que, al final del periodo completo de revisión, los pacientes del grupo de TFD + OM tenían una posibilidad del 83% de no tener cáncer frente a una posibilidad del 53% en los pacientes del grupo de sólo OM. La comparación de las curvas de supervivencia de los dos brazos de tratamiento empleando el test de Log Rank mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de ambos grupos en la población ITT ( $p = 0,0014$ ), lo que indica un retardo considerable en la progresión del cáncer.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética del porfímero sódico en 12 pacientes con cáncer endobronquial y en 23 voluntarios sanos (11 hombres y 12 mujeres) a los que se había administrado 2 mg/kg de porfímero sódico por vía intravenosa mediante una inyección intravenosa lenta. Se obtuvieron muestras de plasma a los 56 días (pacientes) o a los 36 días (voluntarios) posteriores a la inyección.

En los pacientes, la media de la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) fue de 79,6  $\mu\text{g/ml}$  (C.V. 61%, margen de 39-222), mientras que en los voluntarios, la  $C_{\text{máx}}$  fue de 40  $\mu\text{g/ml}$  y el  $\text{ABC}_{\text{inf}}$  fue de 2400  $\mu\text{g/h/ml}$ .

### Distribución

La unión *in vitro*, la unión del porfímero sódico a las proteínas séricas humanas es de alrededor del 90%, y entre los 20 y los 100  $\mu\text{g/ml}$  es independiente de la concentración.

### Eliminación

El porfímero sódico es eliminado lentamente por el cuerpo, con un  $\text{CL}_T$  medio de 0,859  $\text{ml/h/kg}$  (C.V. 53%) en los pacientes.

El descenso de la concentración sérica fue biexponencial, presentando una fase de distribución lenta y una fase de eliminación muy larga que comenzó aproximadamente a las 24 horas tras la inyección. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de 21,5 días (CV del 26%, con un rango de 264-672) en los pacientes y de 17 días en los voluntarios.

### Poblaciones específicas

El efecto de la insuficiencia renal y hepáticas sobre la exposición al porfímero sódico no se ha evaluado hasta ahora (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

El sexo no tuvo ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos, excepto sobre  $t_{m\acute{a}x}$ , que correspondió a 1,5 horas en el caso de las mujeres y a 0,17 horas en el caso de los hombres. En el momento en el que se realizaría la fotoactivación a las 40-50 horas tras la inyección, los perfiles farmacocinéticos del porfímero sódico en hombres y mujeres fueron muy similares.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El porfímero sódico no resultó ser mutagénico en las pruebas de genotoxicidad estándar en ausencia de luz. Tras la fotoactivación, el porfímero sódico resultó mutagénico en algunos tests realizados *in vitro*.

Los estudios de toxicología reproductiva no suministraron suficientes pruebas que confirmaran la seguridad del porfímero sódico durante el embarazo, al no haberse realizado ninguna fotoactivación. En estos estudios se comprobó fetotoxicidad pero no teratogenicidad en ratas y conejos sólo a las dosis intravenosas evaluadas (superiores o iguales a 4 mg/kg), que se produjeron a una frecuencia superior (diaria) que en el uso clínico.

Los estudios preclínicos indican que los componentes de PhotoBarr se excretan principalmente por vía fecal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido clorídrico (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

*Polvo:* 3 años

*Tras la reconstitución:* usar inmediatamente (en el plazo de 3 horas).

Después de haberse reconstituido, PhotoBarr deberá usarse inmediatamente (en el plazo de 3 horas) y preservarse de la luz. Se ha demostrado una estabilidad química y física para el uso de 3 horas a 23°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, el usuario asumirá la responsabilidad del tiempo de almacenamiento del producto en uso y de las condiciones previas a su utilización.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No usar después de la fecha de caducidad indicada en el envase y en el vial después de CAD.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial dentro del envase exterior para preservarlo de la luz.

Para más detalles sobre las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

75 mg de polvo en un vial (vidrio tipo I, capacidad de 40 ml) con un tapón gris de caucho butílico.  
Contenido del envase: 1 vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras formas de manipulación**

### *Reconstitución*

El vial de PhotoBarr 75 mg debe reconstituirse con 31,8 ml de solución inyectable de glucosa al 5% , de forma que la concentración final de porfímero sódico en la solución inyectable sea de 2,5 mg/ml.

No emplear otros diluyentes. No mezclar PhotoBarr con otros medicamentos en la misma solución. Se han de reconstituir suficientes viales de PhotoBarr con objeto de suministrarle al paciente la dosis de 2 mg/kg. Para la mayoría de los pacientes (hasta 75 kg de peso) serán suficientes dos viales de PhotoBarr de 75 mg. Se necesitará un vial de PhotoBarr de 15 mg por cada 7,5 kg de peso corporal adicionales.

### *Derramameinto y eliminación*

Los derramamientos de PhotoBarr deben limpiarse con un trapo húmedo. Debe evitarse el contacto con la piel y los ojos por la posibilidad de que se produzcan reacciones de fotosensibilidad al exponerse a la luz. Se recomienda el uso de guantes de goma y protección ocular.

PhotoBarr es un producto de uso único, por lo que se deberá desechar cualquier solución que no se haya utilizado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.>

### *Exposición accidental*

PhotoBarr no es un irritante ocular primario ni un irritante cutáneo primario. No obstante, debido a su capacidad para inducir fotosensibilidad, PhotoBarr podría irritar los ojos o la piel en presencia de luz intensa. Es importante evitar el contacto con los ojos y con la piel durante la preparación o la administración. En cuanto a las sobredosis durante el tratamiento, cualquier persona que se se haya expuesto accidentalmente a ellas debe protegerse de la luz intensa.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/272/002

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 25 de Marzo de 2004

Fecha de la última renovación: 4 de Marzo de 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

En la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> dispone de información detallada sobre este producto.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACIÓN(CIONES) DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACIÓN(CIONES) DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre o dirección del (de los) fabricante(s) responsables de la liberación de los lotes

Axcan Pharma SAS  
Route de Bû  
78550 Houdan  
Francia

**B CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

MAH acordará los detalles del material educativo con las autoridades nacionales competentes para garantizar que todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir y/o suministrar PhotoBarr dispongan de lo siguiente:

- Guía para el médico
- Kit de diapositivas para el médico
- Guía de monitorización y administración de profesionales sanitarios
- Tarjeta de alerta del paciente
- Guía para el paciente

Los siguientes elementos clave deben incluirse en el material educativo.

Guía para el médico y kit de diapositivas para el médico

- Las herramientas educativas están diseñadas para ayudar a los médicos en la optimización de la relación beneficio-riesgos del tratamiento con porfímero.
- Los pacientes NO deben recibir tratamiento con porfímero si:
  - o tienen una enfermedad hepática grave.
  - o tienen fístulas traqueales o broncoesofágicas.
  - o pueden tener erosiones de los vasos sanguíneos principales.

Se debe tomar precauciones si los pacientes padecen una enfermedad hepática moderada.

- Antes de comenzar con la terapia,
  - o Se debe clasificar el tipo de piel del paciente
  - o Los pacientes deben ser conscientes de la larga semivida del porfímero y de que el compuesto se activa con la luz.
  - o Los pacientes deben evitar exponerse a la luz 60-90 días después de la exposición.
  - o todos los pacientes deben saber que el bloqueo UV no es eficaz en el bloqueo de de la luz visible que activa el porfímero.
  - o Los pacientes deben ser conscientes de los potenciales factores de riesgo (fototipo de la piel y insuficiencia hepática).
  - o Se debe de indicar a los pacientes que acudan al médico si notan síntomas o signos que indiquen fotosensibilidad durante o después de la terapia con porfímero.

### Guía de monitorización y administración de profesionales sanitarios

- Es importante seguir exactamente los pasos correctos para la reconstitución y administración del porfímero.
- Es importante disponer de una dosis de luz apropiada y un entorno para el láser apropiado.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.
- Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los efectos secundarios que pueden surgir durante o poco después del tratamiento, y cómo tratarlos.
- Hay que advertir a los pacientes sobre las posibles reacciones adversas a largo plazo, especialmente fotosensibilidad, y sobre la necesidad de acudir al médico si aparecen.
- Anote el tipo de piel del paciente y la fecha de la inyección en la tarjeta de alerta del paciente.

### Tarjeta de alerta del paciente

- Necesita mostrar esta tarjeta a cualquier médico que le trate
- PhotoBarr
  - o permanece en su cuerpo durante 60-90 días después de recibir la inyección.
  - o Se activa con luz visible
  - o Existe un aumento del riesgo de fotosensibilidad (sensibilidad a la luz)
  - o La piel expuesta se enrojece y provoca incomodidad en la mayoría de los casos pero también son posibles casos graves de fotosensibilidad
  - o Los protectores solares comercialmente disponibles no previenen la sensibilidad a la luz.
  - o La fotosensibilidad sólo se puede prevenir evitando la exposición al sol durante 90 días después de recibir la inyección de PhotoBarr .
- No debe recibir tratamiento con PhotoBarr si padece alguna enfermedad grave del hígado (como cirrosis).
- Es necesario clasificar su tipo de piel
- Área de la tarjeta para que el médico anote el tipo de piel y la fecha de la inyección

### Guía para el paciente

- Antecedentes y breve introducción sobre el esófago de Barrett y la displasia de grado alto.
- ¿Qué es la terapia fotodinámica?
- Los pacientes deben informar a su médico antes de comenzar con el tratamiento si padecen alguna enfermedad hepática grave.
- PhotoBarr
  - o permanece en su cuerpo durante 60-90 días después de recibir la inyección.
  - o Se activa con luz visible
  - o Existe un aumento del riesgo de fotosensibilidad (sensibilidad a la luz)
  - o La piel expuesta se enrojece y provoca incomodidad en la mayoría de los casos pero también son posibles casos graves de fotosensibilidad
  - o Los protectores solares comercialmente disponibles no previenen la sensibilidad a la luz.
- La fotosensibilidad sólo se puede prevenir evitando la exposición al sol durante 90 días después de recibir la inyección de PhotoBarr .
- Es importante que los pacientes le indiquen a su médico si han estado expuestos a la luz del sol después de haber recibido el tratamiento con PhotoBarr.
- Existen varias reacciones adversas posibles que los pacientes debe conocer.

- **OTRAS DOLENCIAS**

*Plan de control de riesgos*

MAH se compromete a llevar a cabo los estudios y actividades de farmacovigilancia adicionales detallados en el plan de farmacovigilancia, como se acordó en la versión 2 del plan de control de riesgos (RMP, por sus siglas en inglés) presentado en el módulo 1.8.2 de la solicitud de autorización de comercialización y cualquier actualización posterior del RMP acordado por el CHMP

Según las directrices del CHMP sobre sistemas de control de riesgos para medicamentos de uso en humanos, el RMP debe ser remitido al mismo tiempo que el informe periódico de actualización de seguridad (PSUR, por sus siglas en inglés).

Además, debe enviarse un RMP actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a la especificación de seguridad, el plan de farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgo actuales.
- En el plazo de 60 días tras lograr un hecho importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)

A petición de la EMEA.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

Caja de cartón de 15 mg

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

PhotoBarr 15 mg polvo para solución inyectable  
Porfímero sódico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 15 mg de porfímero sódico.  
Una vez reconstituída, cada mililitro de solución contiene 2,5 mg de porfímero sódico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Ácido clorhídrico, hidróxido sódico (para el ajuste del pH).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable.  
1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el vial dentro del envase exterior para mantenerlo protegido de la luz.  
Tras haberse reconstituído, debe protegerse de la luz y usarse en el plazo de 3 horas.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/272/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de 15 mg, 7 ml

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

PhotoBarr 15 mg polvo para solución inyectable  
Porfímero sódico  
Via intravenosa.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

15 mg

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja de cartón de 75 mg**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

PhotoBarr 75 mg polvo para solución inyectable  
Porfímero sódico

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 75 mg de porfímero sódico.  
Una vez reconstituida, cada mililitro de solución contiene 2,5 mg de porfímero sódico

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Ácido clorhídrico, hidróxido sódico (para el ajuste del pH).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable, 1 vial.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para uso intravenoso.  
Vía intravenosa.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el vial dentro del envase exterior para mantenerlo protegido de la luz.  
Tras haberse reconstituido, debe protegerse de la luz y usarse en el plazo de 3 horas.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/272/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**  
Vial de 75 mg, 40 ml

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

PhotoBarr 75 mg polvo para solución inyectable  
Porfímero sódico  
Via intravenosa.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizaresteste medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

75 mg

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO

### PhotoBarr 15 mg polvo para solución para inyección Porfímero sódico

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **En este prospecto:**

1. Qué es PhotoBarr y para qué se utiliza
2. Antes de usar PhotoBarr
3. Cómo usar PhotoBarr
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PhotoBarr
6. Información adicional

#### **1. QUÉ ES PHOTOBARR Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

PhotoBarr es un medicamento fotoactivo utilizado en la terapia fotodinámica (TFD) en combinación con una luz láser roja no abrasiva. La TFD permite localizar y destruir de forma específica células anormales.

PhotoBarr se emplea para la ablación de la displasia de alto grado (células con cambios atípicos que aumentan el riesgo de presentar cáncer) en pacientes con esófago de Barrett.

#### **2. ANTES DE USAR PHOTOBARR**

##### **No use PhotoBarr**

- si es alérgico (hipersensible) al porfímero sódico o a otras porfirinas o a cualquiera de los demás componentes de PhotoBarr (se mencionan en la sección 6, “Qué contiene PhotoBarr”)
- si sufre porfiria
- si tiene una comunicación (fístula) entre el esófago y las vías respiratorias
- si tiene varices esofágicas o erosión de los principales vasos sanguíneos
- si presenta úlceras en el esófago
- si tiene problemas hepáticos o renales graves

##### **Tenga especial cuidado con PhotoBarr**

Informe a su médico si cualquiera de las siguientes situaciones le afecta:

- está utilizando cualquier otro medicamento,
- tiene problemas hepáticos o renales
- tiene antecedentes familiares de cataratas
- tiene más de 75 años,
- sufre alguna enfermedad cardíaca o pulmonar en la actualidad o la sufrió en el pasado.

PhotoBarr no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de experiencia.

##### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir reacciones de fotosensibilidad, por ejemplo algunos antibióticos y medicamentos para la diabetes.

### **Uso de PhotoBarr con alimentos y bebidas**

La aplicación de luz láser causará dificultades para ingerir alimentos (dolor, náuseas y vómitos). Por lo tanto, sólo por unos pocos días deberá consumir alimentos líquidos (en algunos casos hasta por 4 semanas).

Si no puede comer o beber o continúa con vómitos, regrese a la clínica para recibir atención médica.

### **Embarazo y lactancia**

PhotoBarr no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con PhotoBarr y durante los 90 días posteriores al tratamiento.

Debe interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con PhotoBarr.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han llevado a cabo estudios sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Durante su tratamiento fotodinámico pueden recetársele sedantes. En tal caso, debe evitar cualquier actividad que requiera un estado de atención mental, como conducir vehículos o usar máquinas.

## **3. CÓMO USAR PHOTOBARR**

### **¿Cómo funciona la terapia fotodinámica (TFD)?**

Un ciclo de TFD consiste en una inyección de PhotoBarr y dos aplicaciones de luz.

Para aumentar la tasa de respuesta, posiblemente necesite hasta tres ciclos de TFD, separados como mínimo por 90 días.

*Inyección de PhotoBarr:* recibirá una inyección intravenosa de PhotoBarr (2 mg por kg de peso corporal), entre 40 y 50 horas antes de proceder al tratamiento con luz láser. La solución marrón-rojiza se inyecta lentamente en una vena, en el transcurso de 3 a 5 minutos.

*Tratamiento con luz láser:* su médico aplicará la luz láser roja (un láser que no causa quemaduras) en la zona afectada mediante un endoscopio (un dispositivo que se usa para observar el interior de determinadas partes del cuerpo). Usted puede ser sometido a un segundo tratamiento con luz láser 96 a 120 horas después de la inyección inicial de PhotoBarr.

Se le administrará un sedante junto con la anestesia local para reducir al mínimo las molestias.

### **Si no se realiza el tratamiento con luz láser**

Para que esta terapia funcione se precisa tanto el medicamento como la luz láser. Si se da cuenta que no ha acudido a la consulta para el tratamiento con láser, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá cómo continuar con el tratamiento.

### **¿Cómo prevenir una reacción de fotosensibilidad?**

Las reacciones de fotosensibilidad son reacciones adversas muy frecuentes de PhotoBarr (afectan a más de 2 de cada 3 pacientes). Consisten principalmente en reacciones similares a quemaduras solares, con enrojecimiento leve de la piel expuesta, por lo general la cara y las manos. Debe tener la precaución de evitar la exposición de la piel y los ojos a la luz durante los **90 días** posteriores a la inyección de PhotoBarr. Si tiene problemas hepáticos, el período puede ser mayor.

Debido a que PhotoBarr es activado por la parte roja de la luz, los protectores solares para luz ultravioleta (UV) no protegen de las reacciones de fotosensibilidad.

#### *Luz solar directa:*

Antes de ir a recibir la inyección de PhotoBarr, compruebe que su casa dispone de suficientes cortinas y persianas para evitar la luz solar intensa. Si sale durante las horas de sol (incluso los días nublados y cuando viaje en vehículos), debe tomar las siguientes precauciones:

- cubra la máxima superficie de piel posible mediante el uso de camisas de manga larga, pantalones, calcetines, zapatos, guantes y un sombrero de ala ancha.
- protéjase los ojos con gafas de sol oscuras.
- recuerde traer ropa de protección y gafas de sol a su cita, ya que una vez que se haya administrado la inyección será fotosensible.

*Luz en los espacios cubiertos:*

Evite la exposición directa a luces intensas en el interior de viviendas y edificios, como por ejemplo las lámparas dentales, las lámparas de los quirófanos, las bombillas sin pantalla que se encuentren muy próximas o las luces de neón.

No obstante, es bueno exponerse a niveles normales de luz en el interior para acelerar el proceso natural de inactivación del medicamento en el organismo. No es necesario oscurecer las habitaciones.

**Prueba cutánea de hipersensibilidad**

Aproximadamente 90 días después de la inyección de PhotoBarr, debe poner a prueba la sensibilidad de su piel de la siguiente manera:

Recorte un agujero de 5 cm en una bolsa de papel y colóquela sobre una mano o un codo (no sobre el rostro).

Exponga esa pequeña área de piel a la luz solar durante 10 minutos.

Compruebe si al cabo de un día aparecen marcas rojas, hinchazón o ampollas.

- si no aparece ninguno de estos signos en el área expuesta, puede volver gradualmente a sus actividades normales al aire libre, limitando la exposición al sol alrededor del mediodía.
- si observa alguno de los signos mencionados, siga protegiéndose de la luz intensa durante 2 semanas más y repita luego la prueba cutánea.

Si va de vacaciones a una zona geográfica donde el sol es más intenso, recuerde repetir la prueba cutánea, especialmente si algunas áreas de la piel no se expusieron a la luz solar desde que se trató con PhotoBarr.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, PhotoBarr puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Todos los pacientes que reciben PhotoBarr serán fotosensibles (sensibles a la luz) y tienen que adoptar medidas de precaución para evitar la luz directa del sol y la luz eléctrica fuerte (ver más arriba la sección "*Cómo prevenir una reacción de fotosensibilidad*").

Informe **inmediatamente** a su médico:

- si nota algún cambio en su visión. Debe visitar a su oftalmólogo.
- si no puede ingerir alimentos en absoluto o vomita repetidamente

Los efectos adversos pueden aparecer con cierta frecuencia, tal y como se define a continuación:

Muy frecuente:	afecta a 1 usuario de cada 10
Frecuente:	afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuente:	afecta a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes
Raro:	afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
Muy raro:	afecta a menos de 1 usuario de cada 10.000
Desconocido:	la frecuencia no se puede determinar a partir de los datos disponibles.

**Efectos adversos muy frecuentes**

- fiebre
- reacciones de hipersensibilidad (ver sección 3)
- vómitos, náuseas

- estrechamiento del esófago, dificultad para tragar que puede causar dolor,
- estreñimiento, deshidratación

#### **Efectos adversos frecuentes**

- dolor de espalda, dolor en piernas y brazos, dolor debido al tratamiento
- dolor de cabeza, ansiedad, sensación de hormigueo, problemas para dormir.
- rigidez abdominal, dolor de estómago, vómitos con sangre
- trastornos del esófago como úlceras o sensación de estrechamiento e irritación
- heces blandas, heces oscuras o alquitranadas, dolor de garganta, hipo, eructos.
- líquido en el pecho, dolor de pecho, aceleración de los latidos cardíacos, falta de aire, temblores producidos por fiebre alta, escalofríos,
- pérdida de peso, disminución del apetito, cansancio, pérdida del gusto
- úlceras en la piel, erupción cutánea, picor, ronchas (habones), cambios en el color de la piel, marcas de rascado, cicatrices, tejido anormal, bultos en la piel por traumatismos, quistes muy pequeños en la piel, piel seca y frágil.

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

- dificultad para respirar, disminución del nivel de oxígeno, ahogamiento, hinchazón de las vías respiratorias, presencia de líquido en las vías respiratorias, dificultad para respirar durante la actividad física, silbidos en el pecho, tos con flemas abundantes, tos con sangre, nariz taponada
- infección en los pulmones, infección de los senos paranasales
- dolor de pecho o ataque al corazón, presión arterial alta o baja, molestias en el pecho
- alteraciones en los análisis de sangre, como aumento de la cantidad de glóbulos blancos,
- disminución de la concentración de potasio
- sangrado, pérdida de sangre, mayor tendencia a aparecer moratones
- sobrecrecimiento de las mamas en hombres, incapacidad para orinar, intolerancia a la temperatura, sudoración fría, sudoración nocturna
- hinchazón generalizada, dolor generalizado, dolor en el pecho de origen musculoesquelético, rigidez de las articulaciones, inflamación del talón
- temblor, inquietud, mareos, adormecimiento, sofocos, debilidad, malestar
- pérdida de la audición, zumbidos en los oídos, hinchazón de los ojos, dolor ocular.
- erupción cutánea, enrojecimiento en el sitio de inyección, infección de las uñas por hongos, infección de la piel, ampollas, picor en la piel, sobrecrecimiento del tejido en el lugar de la piel dañada, dolor en las cicatrices, costras, presencia de lunares, crecimiento anormal del vello

#### **Efectos adversos de frecuencia no conocida**

- infección del pulmón
- menor número de glóbulos rojos en la sangre
- cataratas
- lesión en el intestino, abertura anormal entre la tráquea y el esófago
- reacción alérgica
- coágulo de sangre en las venas, obstrucción de las arterias, inflamación venosa

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE PHOTOBARR**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No usar PhotoBarr después de la fecha de caducidad que se indica en el envase y en el vial después de CAD.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial dentro del envase exterior para mantenerlo protegido de la luz.

Después de la reconstitución, la solución de PhotoBarr deberá protegerse de la luz y usarse inmediatamente (antes de 3 horas). Se ha demostrado una estabilidad química y física para el uso de 3 horas a 23°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, el usuario asumirá la responsabilidad del tiempo de almacenamiento del producto en uso y de las condiciones previas a su utilización.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de PhotoBarr:**

- El principio activo es porfímero sódico. Cada vial contiene 15 mg de porfímero sódico. Después de la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 2,5 mg de porfímero sódico.
- Los demás componentes son ácido clorhídrico e hidróxido sódico (para el ajuste del pH).

### **Aspecto del PhotoBarr y tamaño del envase**

PhotoBarr es un polvo de color marrón rojizo para reconstituir como solución inyectable. Un vial de un solo uso por envase.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Fabricante**

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

### **Este prospecto ha sido aprobado en**

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO

### PhotoBarr 75 mg polvo para solución para inyección Porfímero sódico

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **En este prospecto**

1. Qué es PhotoBarr y para qué se utiliza
2. Antes de usar PhotoBarr
3. Cómo usar PhotoBarr
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PhotoBarr
6. Información adicional

#### **1. QUÉ ES PHOTOBARR Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

PhotoBarr es un medicamento fotoactivo utilizado en la terapia fotodinámica (TFD) en combinación con una luz láser roja no abrasiva. La TFD permite localizar y destruir de forma específica células anormales.

PhotoBarr se utiliza para la ablación de la displasia de alto grado (células con cambios atípicos que aumentan el riesgo de presentar cáncer) en pacientes con esófago de Barrett.

#### **2. ANTES DE USAR PHOTOBARR**

##### **No use PhotoBarr**

- si es alérgico (hipersensible) al porfímero sódico o a otras porfirinas o a cualquiera de - los demás componentes de PhotoBarr (se mencionan en la sección 6, “Qué contiene PhotoBarr”).
- si sufre porfiria
- si tiene una comunicación (fístula) entre el esófago y las vías respiratorias
- si tiene varices esofágicas o erosión de los principales vasos sanguíneos
- si presenta úlceras en el esófago
- si tiene problemas hepáticos o renales graves

##### **Tenga especial cuidado con PhotoBarr**

Informe a su médico si cualquiera de las siguientes situaciones le afecta:

- está usando otros medicamentos,
- tiene problemas hepáticos o renales
- tiene antecedentes familiares de cataratas
- es mayor de 75 años
- sufre alguna enfermedad cardíaca o pulmonar en la actualidad o la ha sufrido en el pasado.

PhotoBarr no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de experiencia.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir reacciones de fotosensibilidad, por ejemplo algunos antibióticos y medicamentos para la diabetes.

### **Uso de PhotoBarr con alimentos y bebidas**

La aplicación de luz láser causará dificultades para ingerir alimentos (dolor, náuseas y vómitos). Por lo tanto, sólo por unos pocos días deberá consumir alimentos líquidos (en algunos casos hasta por 4 semanas).

Si no puede comer o beber o continúa con vómitos, regrese a la clínica para recibir atención médica.

### **Embarazo y lactancia**

PhotoBarr no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con PhotoBarr y durante los 90 días posteriores al tratamiento.

Debe interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con PhotoBarr.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han llevado a cabo estudios sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Durante su tratamiento fotodinámico pueden recetársele sedantes. En tal caso, debe evitar cualquier actividad que requiera un estado de atención mental, como conducir vehículos o usar máquinas.

## **3. CÓMO USAR PHOTOBARR**

### **¿Cómo funciona la terapia fotodinámica (TFD)?**

Un ciclo de TFD consiste en una inyección de PhotoBarr y dos aplicaciones de luz. Para aumentar la tasa de respuesta, posiblemente necesite hasta tres ciclos de TFD, separados como mínimo por 90 días.

*Inyección de PhotoBarr:* recibirá una inyección intravenosa de PhotoBarr (2 mg por kg de peso corporal) entre 40 y 50 horas antes de proceder al tratamiento con luz láser. La solución marrón-rojiza se inyecta lentamente en una vena, durante el transcurso de 3 a 5 minutos.

*Tratamiento con luz láser:* su médico aplicará la luz láser roja (un láser que no causa quemaduras) en la zona afectada mediante un endoscopio (un dispositivo que se usa para observar el interior de determinadas partes del cuerpo). Usted puede ser sometido a un segundo tratamiento con luz láser 96 a 120 horas después de la inyección inicial de PhotoBarr. Se le administrará un sedante junto con la anestesia local para reducir al mínimo las molestias.

### **Si no se le realiza el tratamiento con luz láser**

Para que esta terapia funcione se precisa tanto el medicamento como la luz láser. Si se da cuenta que no ha acudido a la consulta para el tratamiento con láser, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá cómo continuar con el tratamiento.

### **¿Cómo prevenir una reacción de fotosensibilidad?**

Las reacciones de fotosensibilidad son reacciones adversas muy frecuentes de PhotoBarr (afectan a más de 2 de cada 3 pacientes). Consisten principalmente en reacciones similares a quemaduras solares, con enrojecimiento leve de la piel expuesta, por lo general la cara y las manos. Debe tener la precaución de evitar la exposición de la piel y los ojos a la luz durante los **90 días** posteriores a la inyección de PhotoBarr. Si tiene problemas hepáticos, el período puede ser mayor.

Debido a que PhotoBarr es activado por la parte roja de la luz, los protectores solares para luz ultravioleta (UV) no protegen de las reacciones de fotosensibilidad.

*Luz solar directa:*

Antes de ir a recibir la inyección de PhotoBarr, compruebe que su casa dispone de suficientes cortinas y persianas para evitar la luz solar intensa. Si sale durante las horas de sol (incluso los días nublados y cuando viaje en vehículos), debe tomar las siguientes precauciones:

- cubra la máxima superficie de piel posible mediante el uso de camisas de manga larga, pantalones, calcetines, zapatos, guantes y un sombrero de ala ancha.
- protéjase los ojos con gafas de sol oscuras.
- recuerde traer ropa de protección y gafas de sol a su cita, ya que una vez que se haya administrado la inyección será fotosensible.

*Luz en los espacios cubiertos:*

Evite la exposición directa a luces intensas en el interior de viviendas y edificios, como por ejemplo las lámparas dentales, las lámparas de los quirófanos, las bombillas sin pantalla que se encuentren muy próximas o las luces de neón.

No obstante, es bueno exponerse a niveles normales de luz en el interior para acelerar el proceso natural de inactivación del medicamento en el organismo. No es necesario oscurecer las habitaciones.

**Prueba cutánea de hipersensibilidad**

Aproximadamente 90 días después de la inyección de PhotoBarr, debe poner a prueba la sensibilidad de su piel de la siguiente manera:

Recorte un agujero de 5 cm en una bolsa de papel y colóquela sobre una mano o un codo (no sobre el rostro).

Exponga esa pequeña área de piel a la luz solar durante 10 minutos.

Compruebe si al cabo de un día aparecen marcas rojas, hinchazón o ampollas.

- si no aparece ninguno de estos signos en el área expuesta, puede volver gradualmente a sus actividades normales al aire libre, limitando la exposición al sol alrededor del mediodía.
- si observa alguno de los signos mencionados, siga protegiéndose de la luz intensa durante 2 semanas más y repita luego la prueba cutánea.

Si va de vacaciones a una zona geográfica donde el sol es más intenso, recuerde repetir la prueba cutánea, especialmente si algunas áreas de la piel no se expusieron a la luz solar desde que se trató con PhotoBarr.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, PhotoBarr puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Todos los pacientes que reciben PhotoBarr serán fotosensibles (sensibles a la luz) y tienen que adoptar medidas de precaución para evitar la luz directa del sol y la luz eléctrica fuerte (ver más arriba la sección "Cómo prevenir una reacción de fotosensibilidad").

Informe **inmediatamente** a su médico:

- si nota algún cambio en su visión. Debe visitar a su oftalmólogo.
- si no puede ingerir alimentos en absoluto o vomita repetidamente

Los efectos adversos pueden aparecer con cierta frecuencia, tal y como se define a continuación:

Muy frecuente:	afecta a 1 usuario de cada 10
Frecuente:	afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuente:	afecta a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes
Raro:	afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
Muy raro:	afecta a menos de 1 usuario de cada 10.000
Desconocido:	la frecuencia no se puede determinar a partir de los datos disponibles.

### **Efectos adversos muy frecuentes**

- fiebre
- reacciones de hipersensibilidad (ver sección 3)
- vómitos, náuseas
- estrechamiento del esófago, dificultad para tragar que puede causar dolor,
- estreñimiento, deshidratación

### **Efectos adversos frecuentes**

- dolor de espalda, dolor en piernas y brazos, dolor debido al tratamiento
- dolor de cabeza, ansiedad, sensación de hormigueo, problemas para dormir.
- rigidez abdominal, dolor de estómago, vómitos con sangre
- trastornos del esófago como úlceras o sensación de estrechamiento e irritación
- heces blandas, heces oscuras o alquitranadas, dolor de garganta, hipo, eructos.
- líquido en el pecho, dolor de pecho, aceleración de los latidos cardíacos, falta de aire, temblores producidos por fiebre alta, escalofríos,
- pérdida de peso, disminución del apetito, cansancio, pérdida del gusto
- úlceras en la piel, erupción cutánea, picor, ronchas (habones), cambios en el color de la piel, marcas de rascado, cicatrices, tejido anormal, bultos en la piel por traumatismos, quistes muy pequeños en la piel, piel seca y frágil.

### **Efectos adversos poco frecuentes**

- dificultad para respirar, disminución del nivel de oxígeno, ahogamiento, hinchazón de las vías respiratorias, presencia de líquido en las vías respiratorias, dificultad para respirar durante la actividad física, silbidos en el pecho, tos con flemas abundantes, tos con sangre, nariz taponada,
- infección en los pulmones, infección de los senos paranasales.
- dolor de pecho o ataque al corazón, presión arterial alta o baja, molestias en el pecho
- alteraciones en los análisis de sangre, como aumento de la cantidad de glóbulos blancos,
- disminución de la concentración de potasio
- sangrado, pérdida de sangre, mayor tendencia a aparecer moratones
- sobrecrecimiento de las mamas en hombres, incapacidad para orinar, intolerancia a la temperatura, sudoración fría, sudoración nocturna
- hinchazón generalizada, dolor generalizado, dolor torácico de origen musculoesquelético, rigidez de las articulaciones, inflamación del talón
- temblor, inquietud, mareos, adormecimiento, sofocos, debilidad, malestar
- pérdida de la audición, zumbidos en los oídos, hinchazón de los ojos, dolor ocular.
- erupción cutánea, enrojecimiento en el sitio de inyección, infección de las uñas por hongos, infección de la piel, ampollas, picor en la piel, sobrecrecimiento del tejido en el lugar de la piel dañada, dolor en las cicatrices, costras, presencia de lunares, crecimiento anormal del vello

### **Efectos adversos de frecuencia no conocida**

- infección del pulmón
- menor número de glóbulos rojos en la sangre
- cataratas
- lesión en el intestino, abertura anormal entre la tráquea y el esófago
- reacción alérgica
- coágulo de sangre en las venas, obstrucción de las arterias, inflamación venosa

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE PHOTOBARR

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No usar PhotoBarr después de la fecha de caducidad que se indica en el envase y en el vial después de CAD.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial dentro del envase exterior para mantenerlo protegido de la luz.

Después de la reconstitución, la solución de PhotoBarr deberá protegerse de la luz y usarse inmediatamente (antes de 3 horas). Se ha demostrado una estabilidad química y física para el uso de 3 horas a 23°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, el usuario asumirá la responsabilidad del tiempo de almacenamiento del producto en uso y de las condiciones previas a su utilización.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de PhotoBarr:

- El principio activo es porfímero sódico. Cada vial contiene 75 mg de porfímero sódico.
- Los demás componentes son ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico (para el ajuste del pH).

### Aspecto de PhotoBarr y tamaño del envase

PhotoBarr es un polvo de color marrón rojizo para reconstituirse como solución para inyectable. Un vial de un solo uso por envase.

### Titular de la autorización de comercialización:

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

### Fabricante:

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

### Este prospecto ha sido aprobado en

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.