

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PhotoBarr 15 mg polvere per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 15 mg di porfimer sodico. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 2,5 mg di porfimer sodico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata o tavoletta da rosso scuro a bruno rossastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

La terapia fotodinamica (PDT) con PhotoBarr è indicata per l'ablazione della displasia grave (HGD) nei pazienti affetti da esofago di Barrett (BO).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia fotodinamica con PhotoBarr deve essere eseguita esclusivamente da un medico specialista in procedure endoscopiche con laser, o sotto la sua supervisione. Questo medicinale deve essere somministrato solo quando siano immediatamente disponibili materiali idonei e personale esperto per il trattamento e la valutazione dell'anafilassi.

#### Posologia

La dose consigliata di PhotoBarr è di 2 mg per chilogrammo di peso corporeo.

Soluzione PhotoBarr ricostituita (ml) =  $\frac{\text{peso del paziente (in kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$  = 0,8 x peso del paziente

Dopo la ricostituzione, PhotoBarr si presenta come soluzione opaca di colore da rosso scuro a bruno rossastro.

Utilizzare la soluzione solo se priva di particelle e di segni visibili di deterioramento.

La terapia fotodinamica con PhotoBarr è una procedura in due fasi che richiede la somministrazione sia del medicinale, sia di radiazioni luminose. Un ciclo di PDT consta di un'iniezione, più una o due irradiazioni laser.

In caso di persistenza dell'HGD, per aumentare la percentuale di risposta, è possibile eseguire ulteriori cicli di trattamento (fino a un massimo di tre cicli, a distanza di almeno 90 giorni). Il numero dei cicli deve essere valutato in rapporto all'aumento percentuale della stenosi (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

Lo sviluppo del cancro era collegato al numero di cicli di PDT eseguiti. I pazienti sottoposti a un solo ciclo di PDT presentavano un rischio di sviluppo del cancro più elevato rispetto a quelli sottoposti a due o tre cicli di PDT (50% vs. 39% e 11% rispettivamente).

#### Modo di somministrazione

Per istruzioni sulla ricostituzione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il medico deve essere specializzato nell'esecuzione della PDT. La prima fase della PDT consiste nell'iniezione endovenosa lenta di PhotoBarr. La seconda fase della terapia consiste nell'irradiazione laser eseguita da 40 a 50 ore dopo l'iniezione con PhotoBarr. I pazienti possono essere sottoposti a una seconda irradiazione da 96 a 120 ore dopo la somministrazione del medicinale.

PhotoBarr deve essere somministrato mediante una singola iniezione endovenosa lenta della durata di 3-5 minuti, a 2 mg/kg di peso corporeo. Se iniettato accidentalmente in una fascia perivenosa, può danneggiare il tessuto perivenoso. È necessario pertanto evitare accuratamente lo stravasamento nel sito di iniezione. In caso di stravasamento, la zona interessata deve essere tenuta al riparo dalla luce per almeno 90 giorni. Non è accertato che l'iniezione di altre sostanze nel sito in cui si è verificato lo stravasamento comporti alcun beneficio.

L'irradiazione laser deve essere eseguita circa 40-50 ore dopo la somministrazione di PhotoBarr, mediante un diffusore a fibre ottiche inserito attraverso il canale centrale di un palloncino guida. La scelta della combinazione fibre ottiche/diffusore con palloncino dipenderà dalla lunghezza della paraflexione dell'esofago da trattare (tabella 1).

Tabella 1. Combinazione diffusore a fibre ottiche/palloncino<sup>a</sup>

| Lunghezza della mucosa di Barrett trattata (cm) | Misura del diffusore a fibre ottiche (cm) | Misura della finestra del palloncino (cm) |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 6-7                                             | 9                                         | 7                                         |
| 4-5                                             | 7                                         | 5                                         |
| 1-3                                             | 5                                         | 3                                         |

<sup>a</sup> Ove possibile, il segmento di BO selezionato per il trattamento deve comprendere dei margini di tessuto normale di alcuni millimetri alle estremità prossimale e distale.

#### *Dosaggio dell'irradiazione laser*

La fotoattivazione è controllata mediante la dose complessiva di radiazioni laser applicata. L'obiettivo è quello di esporre e trattare tutte le zone colpite da HGD e l'intera lunghezza del BO. La dose di radiazione laser somministrata sarà di 130 joule/cm di lunghezza del diffusore (J/cm), utilizzando un palloncino guida. In base ad alcuni studi preclinici, nel caso della combinazione palloncino/diffusore, l'intensità della radiazione è accettabile se compresa in un range di 175-270 mW/cm di diffusore.

La seguente equazione per la dosimetria della radiazione può essere applicata a tutti i diffusori a fibre ottiche per calcolare la dose di radiazioni:

$$\text{Dose radiazione (J/cm)} = \frac{\text{potenza di uscita dal diffusore (W)} \times \text{tempo di trattamento (sec)}}{\text{Lunghezza del diffusore (cm)}}$$

La tabella 2 indica i valori da utilizzare per ottenere l'applicazione della dose nel minor tempo possibile (intensità della radiazione di 270 mW/cm). È contemplata inoltre, ove necessario, una seconda opzione (intensità della radiazione di 200 mW/cm) per adattare i laser dotati di una potenza complessiva non superiore ai 2,5 W.

*Tabella 2. Potenze di uscita delle fibre ottiche e tempi di trattamento richiesti per il rilascio di 130 J/cm di lunghezza del diffusore, in caso di impiego di palloncino guida*

| Lunghezza della finestra del palloncino (cm) | Lunghezza del diffusore (cm) | Intensità della radiazione (mW/cm) | Potenza di uscita richiesta <sup>a</sup> dal diffusore (W) | Tempo di trattamento (sec) | Tempo di trattamento (min:sec) |
|----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 3                                            | 5                            | 270                                | 1,35                                                       | 480                        | 8:00                           |
| 5                                            | 7                            | 270<br>200                         | 1,90<br>1,40                                               | 480<br>650                 | 8:00<br>10:50                  |
| 7                                            | 9                            | 270<br>200                         | 2,44<br>1,80                                               | 480<br>650                 | 8:00<br>10:50                  |

<sup>a</sup> Misurata immergendo il diffusore nella cuvetta nel wattmetro e aumentando lentamente la potenza del laser. N.B.: per il laser non dovrebbe essere necessaria più di 1,5 volte la potenza di uscita dal diffusore richiesta. In caso contrario, occorre verificare il corretto funzionamento del sistema.

I diffusori a fibre ottiche corti ( $\leq 2,5$  cm) devono essere utilizzati per pretrattare i noduli a 50 J/cm di lunghezza del diffusore prima del regolare trattamento con palloncino della prima seduta di laserterapia, oppure per ritrattare le zone di “skipping” dopo la prima seduta di laserterapia. Per questo tipo di trattamento, il diffusore a fibre ottiche viene utilizzato senza palloncino, a un’intensità della radiazione di 400 mW/cm. La tabella 3 indica le potenze di uscita delle fibre ottiche e i tempi di trattamento appropriati per un’intensità della radiazione di 400 mW/cm.

*Tabella 3. Diffusori a fibre ottiche corti da utilizzare senza palloncino guida per rilasciare 50 J/cm di lunghezza del diffusore a un’intensità della radiazione di 400 mW/cm*

| Lunghezza del diffusore (cm) | Potenza di uscita richiesta <sup>a</sup> dal diffusore (W) | Tempo di trattamento (sec) | Tempo di trattamento (min:sec) |
|------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 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> Misurata immergendo il diffusore nella cuvetta nel wattmetro e aumentando lentamente la potenza del laser. N.B.: per il laser non deve essere necessaria più di 1,5 volte la potenza di uscita dal diffusore richiesta. In caso contrario, occorre verificare il corretto funzionamento del sistema.

#### *Prima applicazione laser*

Durante la prima seduta di laserterapia occorre trattare un massimo di 7 cm di mucosa di Barrett, scegliendo il palloncino guida e il diffusore a fibre ottiche della grandezza appropriata (tabella 1). Ove possibile, il segmento selezionato per la prima applicazione laser deve comprendere tutte le aree colpite da HGD. Ove possibile, il segmento di BO selezionato per la prima applicazione laser deve inoltre comprendere dei margini di tessuto normale di alcuni millimetri alle estremità prossimali e distali. I noduli devono essere pretrattati a una dose di radiazione di 50 J/cm di lunghezza del diffusore, mediante un diffusore a fibre ottiche corto ( $\leq 2,5$  cm) posizionato direttamente sui noduli, e successivamente mediante un’applicazione standard con palloncino, come illustrato in precedenza.

#### *Ripetizione dell’applicazione laser*

È possibile eseguire una seconda applicazione laser su un segmento precedentemente trattato che presenti una zona di “skipping” (cioè, una zona nella quale la risposta mucosale è insufficiente), utilizzando un diffusore a fibre ottiche corto di  $\leq 2,5$  cm a una dose di radiazione di 50 J/cm di lunghezza del diffusore (vedere la tabella 3). La tabella 4 contiene la sintesi del regime di trattamento. I pazienti che presentano BO  $> 7$  cm, devono sottoporsi al trattamento della rimanente parte di epitelio di Barrett, omessa durante il primo ciclo di trattamento, per un secondo ciclo di PDT, dopo almeno 90 giorni.

Tabella 4. Displasia grave nell'esofago di Barrett  $\leq 7$  cm

| Procedura              | Giorno di studio      | Dispositivi per l'applicazione della radiazione            | Obiettivo del trattamento                      |
|------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Iniezione di PhotoBarr | Giorno 1              | Non pertinente                                             | Assorbimento del fotosensibilizzatore          |
| Applicazione laser     | Giorno 3 <sup>a</sup> | Palloncino da 3, 5 o 7 cm (130 J/cm)                       | Fotoattivazione                                |
| Applicazione laser     | Giorno 5              | Diffusore a fibre ottiche corto ( $\leq 2,5$ cm) (50 J/cm) | Trattamento esclusivo delle zone di "skipping" |

<sup>a</sup> Noduli isolati devono essere sottoposti a un'applicazione laser iniziale di 50 J/cm (mediante un diffusore corto) prima dell'applicazione laser con palloncino.

I pazienti possono essere sottoposti a un secondo ciclo di PDT dopo un intervallo minimo di 90 giorni dalla terapia iniziale; sui segmenti già trattati che presentano ancora HGD, oppure sui segmenti non ancora trattati (in caso di esofago di Barrett iniziale  $>7$  cm di lunghezza) occorre eseguire fino a tre cicli di PDT (con un intervallo di tempo tra un'iniezione e l'altra di minimo 90 giorni). I segmenti residui e quelli aggiuntivi possono essere trattati nella(e) stessa(e) seduta(e) di laserterapia, a condizione che la lunghezza complessiva dei segmenti trattati mediante combinazione palloncino/diffusore non superi i 7 cm. Nel caso dei segmenti esofagei precedentemente trattati, se essi non presentano una sufficiente cicatrizzazione, e/o se l'esame istologico mediante biopsia non risulta chiaro, il successivo ciclo di PDT può essere rimandato di 1 o 2 mesi.

È fondamentale procedere con estrema accuratezza nel dosaggio di PhotoBarr e/o delle radiazioni, poiché il calcolo errato delle dosi del medicinale o delle radiazioni può diminuire l'efficacia del trattamento o provocare effetti nocivi per il paziente. La terapia fotodinamica con PhotoBarr deve essere eseguita da personale medico specializzato nella pratica endoscopica della PDT, e soltanto in strutture adeguatamente attrezzate per tale tipo di procedura.

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti pediatrici*

L'uso di PhotoBarr non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

##### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non è necessario modificare il dosaggio in base all'età.

##### *Insufficienza renale*

L'influenza dell'insufficienza renale sull'esposizione al porfimer sodico non è stata valutata (vedere paragrafo 4.3).

##### *Insufficienza epatica*

L'influenza dell'insufficienza epatica sull'esposizione al porfimer sodico non è stata valutata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre porfirine o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Porfiria.

Grave insufficienza renale e/o epatica.

Varici esofagee o gastriche oppure ulcere esofagee di diametro >1 cm.

Fistola tracheo-esofagea o bronco-esofagea.

Sospetta erosione dei vasi ematici principali dovuta a rischio di forte emorragia, potenzialmente letale.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'efficacia e in particolare la sicurezza della PDT con PhotoBarr nei pazienti che presentano controindicazioni all'esofagectomia, o che non sono sottoponibili a tale intervento, non sono state accertate. La terapia fotodinamica con PhotoBarr è stata studiata esclusivamente in pazienti che non presentavano condizioni cliniche gravi, come insufficienza cardiaca congestizia in fase avanzata, o disturbi polmonari gravi in grado di compromettere l'idoneità del paziente per l'intervento chirurgico.

Nelle sperimentazioni cliniche, la PDT con PhotoBarr è stata testata esclusivamente in pazienti naïve al trattamento di ablazione della mucosa. La sicurezza e l'efficacia nei pazienti sottoposti senza successo ad altre terapie locali di ablazione della mucosa non è stata valutata.

##### *Pazienti anziani*

I pazienti di età superiore ai 75 anni possono presentare un maggiore rischio di eventi indesiderati associati all'apparato respiratorio, come versamento pleurico e dispnea.

##### *Disturbi polmonari o cardiaci*

I pazienti che presentano disturbi clinici polmonari o cardiaci oppure un'anamnesi di tali disturbi devono essere trattati con cautela. Tali pazienti possono presentare un maggiore rischio di sviluppare eventi indesiderati associati all'apparato respiratorio o cardiaco, come aritmie cardiache, angina pectoris, dispnea, tosse, versamento pleurico, faringite, atelectasia ed eventi indesiderati come disidratazione (vedere anche il paragrafo 4.8).

##### *Fotosensibilizzazione*

Poiché la somministrazione di PhotoBarr provoca fotosensibilizzazione, tutti i pazienti dovranno osservare delle precauzioni per evitare l'esposizione diretta della cute e degli occhi alla luce solare, o l'esposizione a luci da interno troppo vive (lampade per esame medico, comprese lampade da dentista, lampade da sala operatoria, lampadine prive di schermatura a distanza ravvicinata, luci al neon, ecc.) per almeno 90 giorni dopo il trattamento; alcuni pazienti possono infatti rimanere fotosensibili fino a 90 giorni e oltre. Durante tale periodo, i pazienti devono indossare occhiali da sole scuri dotati di una trasmittanza media della luce bianca in ambiente esterno di <4%. La fotosensibilità è dovuta alla presenza di residui di sostanze fotoattive in tutte le zone della cute. L'esposizione della cute alla luce diffusa degli interni è tuttavia benefica, poiché provoca l'inattivazione graduale del medicinale residuo grazie a una reazione di fotometabolismo. I pazienti non devono pertanto trattenersi in stanze oscurate durante tale periodo, e devono essere sollecitati a esporre la cute alla luce diffusa degli interni. Il livello di fotosensibilità varierà secondo le zone del corpo, in base alla frequenza della precedente esposizione alla luce.

Prima di esporre qualsiasi zona della cute direttamente alla luce del sole o a una luce da interno molto viva, il paziente deve testarne il grado di fotosensibilità residua. Occorrerà esporre alla luce del sole una piccola zona della cute per 10 minuti. Poiché il tessuto intorno agli occhi può risultare più sensibile, si raccomanda di non esporre il viso per eseguire tale test. Se entro 24 ore non si verificherà alcuna reazione di fotosensibilità (eritema, edema, formazione di vesciche), il paziente potrà riprendere a svolgere gradualmente le normali attività all'esterno, continuando inizialmente ad esercitare prudenza, e allungando man mano i tempi di esposizione. Se durante il test della zona cutanea ristretta si verificheranno reazioni di fotosensibilità, il paziente dovrà continuare a rispettare gli accorgimenti raccomandati per altre 2 settimane, prima di ripetere il test.

Se il paziente dovrà spostarsi in una zona geografica diversa, caratterizzata da un clima più soleggiato, dovrà testare nuovamente il proprio livello di fotosensibilità. Poiché la fotoattivazione è provocata dalla luce visibile, le normali protezioni solari contro gli UV (raggi ultravioletti) non hanno alcuna efficacia nel proteggere dalle reazioni di fotosensibilità.

#### *Insufficienza epatica*

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica e sulla sicurezza nei pazienti con insufficienza epatica. Sulla base dell'evidenza di un'eliminazione principalmente epatica/biliare delle sostanze fotoattive, la gravità delle reazioni fototossiche e la durata del periodo di fotosensibilità nei pazienti affetti da insufficienza epatica di qualsiasi grado può aumentare. PhotoBarr è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave. I pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata devono essere invitati a prendere le misure cautelative descritte di seguito per periodi che possono essere maggiori di 90 giorni.

#### *Sensibilità oculare*

È necessario raccomandare al paziente di rivolgersi al proprio oculista nel caso in cui dovesse rilevare dei cambiamenti nella vista in seguito alla PDT con PhotoBarr.

#### *Ipersensibilità*

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità acuta tra cui l'anafilassi. In caso di reazione allergica, si devono adottare le misure appropriate (standard di cura) e non si deve ripetere la terapia fotodinamica. Questo medicinale deve essere somministrato solo quando siano immediatamente disponibili materiali idonei e personale esperto per il trattamento e la valutazione dell'anafilassi.

#### *Dolore toracico di origine non cardiaca*

A causa del trattamento PDT, i pazienti possono accusare dolore toracico substernale a causa di una risposta infiammatoria sviluppatasi nella zona di trattamento. Tale dolore può essere di intensità sufficiente da giustificare la prescrizione a breve termine di analgesici oppiacei.

#### *Stenosi esofagea*

Durante la PDT è necessario evitare l'uso profilattico di corticosteroidi per ridurre la formazione di stenosi, poiché è stato dimostrato che tale terapia preventiva non riduce la formazione di stenosi, e può anzi aggravarla.

#### *Nutrizione nei pazienti*

La PDT con PhotoBarr provoca regolarmente disfagia, odinofagia, nausea e vomito. Occorre pertanto raccomandare ai pazienti di assumere cibi liquidi durante i primi giorni (fino a 4 settimane) dopo l'applicazione laser. Il paziente dovrà essere avvisato che, in caso di incapacità ad assumere cibo e/o bevande, oppure di episodi ripetuti di vomito, dovrà recarsi nuovamente presso la clinica per sottoporsi ad un esame e alla somministrazione endovenosa di liquidi, ove necessario.

#### *Utilizzare prima o dopo la radioterapia*

Se la PDT deve essere eseguita prima o dopo una radioterapia, tra le due terapie deve intercorrere un periodo di tempo sufficiente a garantire che la reazione infiammatoria provocata dal primo trattamento sia scomparsa prima dell'inizio del secondo trattamento.

#### *Tromboembolia*

Vi può essere un aumento nel rischio di eventi tromboembolici, soprattutto nei pazienti con immobilizzazione prolungata, dopo chirurgia maggiore e altri fattori di rischio tromboembolici.

#### *Procedura di follow-up*

Attualmente non sono disponibili dati sugli effetti a lungo termine (oltre i due anni) di PhotoBarr. I medici che eseguono il trattamento devono inoltre essere consapevoli della possibilità che si sviluppi un'iperplasia squamosa e del rischio che tale cancro venga trascurato. È necessario pertanto continuare a sottoporre il paziente a un controllo adeguato e rigoroso, nonostante la possibile rigenerazione endoscopica (parziale o totale) della normale mucosa squamosa. Negli studi clinici relativi a PhotoBarr, il follow-up è stato eseguito ogni tre mesi, oppure ogni sei mesi dopo che i risultati di quattro biopsie consecutive avevano mostrato assenza di displasia grave (vedere il paragrafo 5.1). È necessario tenere in considerazione i trattamenti disponibili e le linee guida per il controllo.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati eseguiti studi ufficiali su PhotoBarr in relazione alle interazioni farmacocinetiche con altri medicinali.

Uno studio mirato alla valutazione delle interazioni farmacodinamiche ha dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi prima della PDT o in concomitanza con essa, destinata a ridurre la formazione di stenosi, può diminuire la sicurezza del trattamento.

L'impiego concomitante di altri agenti fotosensibilizzanti (per es., tetracicline, sulfonamidici, fenotiazine, agenti ipoglicemici sulfonilureici, diuretici tiazidici, griseofulvina e fluorochinoloni) può aumentare la reazione di fotosensibilità.

La PDT con PhotoBarr provoca danni intracellulari diretti, innescando reazioni a catena dei radicali che danneggiano le membrane intracellulari e i mitocondri. Il danno tissutale è provocato inoltre dall'ischemia dovuta alla vasocostrizione e dall'attivazione, dall'aggregazione e dalla coagulazione delle piastrine. La ricerca sugli animali e sulle colture cellulari suggerisce che gli effetti della PDT possono essere influenzati da molte sostanze attive, delle quali sono indicati oltre alcuni esempi. In relazione agli esseri umani, non esistono dati disponibili che supportino o escludano tale possibilità. Si presume che i composti che inibiscono le varietà di ossigeno attivo o eliminano i radicali (come il dimetil sulfossido, il beta carotene, l'etanolo, il formiato e il mannitolo) diminuiscano l'attività della PDT. Anche i dati preclinici suggeriscono che l'ischemia tissutale, l'allopurinolo, i farmaci bloccanti i canali del calcio e alcuni inibitori della sintesi delle prostaglandine potrebbero interferire con la PDT a base di PhotoBarr. I medicinali che riducono la coagulazione, la vasocostrizione o l'aggregazione delle piastrine (per es., gli inibitori del trombossano A<sub>2</sub>), possono diminuire l'efficacia della PDT.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Non esistono dati clinici disponibili in relazione all'esposizione al porfimer sodico durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, il parto e lo sviluppo post-natale (vedere il paragrafo 5.3). I rischi potenziali per gli esseri umani sono sconosciuti. Il porfimer sodico non deve essere utilizzato durante la gravidanza, eccetto in caso di assoluta necessità. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace prima del trattamento, durante il trattamento, e almeno per i 90 giorni successivi.

##### **Allattamento**

Non si sa se il porfimer sodico venga escreto nel latte materno umano. Nei ratti, il porfimer sodico è presente nel latte materno. L'allattamento al seno deve essere interrotto prima del trattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché la procedura di PDT può richiedere la somministrazione di sedativi, è necessario usare cautela. I pazienti non devono guidare veicoli né utilizzare macchinari dopo il trattamento laser, se sono stati sedati per sottoporsi alla procedura.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *a. Riassunto del profilo di sicurezza*

Poiché la somministrazione di PhotoBarr provoca fotosensibilizzazione, tutti i pazienti dovranno osservare delle precauzioni per evitare la luce solare e le luci da interno troppo vive (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica in aperto, tutti i 24 soggetti sani hanno presentato reazioni di fotosensibilità, caratterizzate generalmente da eruzioni eritematose e edema, e di intensità da leggera a moderata. Le reazioni di fotosensibilità si sono manifestate principalmente sulle regioni del viso, delle mani e del collo, che costituiscono le zone della cute più soggette al rischio di



esposizione accidentale alla luce solare. Sono state riportate altre manifestazioni cutanee meno comuni nelle zone in cui si sono presentate le reazioni di fotosensibilità, come aumento della peluria, discromia cutanea, noduli cutanei, cute raggrinzita e fragilità cutanea. Tali manifestazioni possono essere attribuite a uno stato di pseudoporfiria (porfirie cutanea temporanea provocata dal medicinale). La frequenza e la natura delle reazioni di fotosensibilità rilevate in tale studio sono diverse rispetto all'incidenza documentata da precedenti studi clinici su pazienti affetti da cancro (20% circa) o rispetto all'incidenza spontaneamente riportata in relazione all'uso commerciale di PhotoBarr (<20%). È possibile che l'esposizione prolungata alla luce presso l'unità di ricerca clinica o l'esposizione accidentale alla luce solare dopo la dimissione del paziente siano responsabili dell'elevata frequenza delle reazioni di fotosensibilità. Lo stile di vita più attivo dei soggetti sani e relativamente giovani rispetto ai pazienti affetti da cancro, può avere contribuito a provocare tali reazioni di fotosensibilità.

Nella sperimentazione clinica controllata relativa al BO con HGD, la PDT con PhotoBarr combinata con omeprazolo (PDT + OM) è stata confrontata con il trattamento a base di omeprazolo in monoterapia (OM in monoterapia), somministrato a un secondo gruppo. Nel gruppo sottoposto a PDT + OM sono stati trattati 133 pazienti. Le reazioni indesiderate segnalate più frequentemente erano reazioni di fotosensibilità (69%), stenosi esofagea (40%), vomito (32%), dolore toracico di origine non cardiaca (20%), piressia (20%), disfagia (19%), stitichezza (13%), disidratazione (12%) e nausea (11%). La maggior parte di tali reazioni indesiderate era di intensità da leggera a moderata.

#### *b. Riassunto delle reazioni avverse in forma tabulare*

Le reazioni avverse riportate, sono elencate nella tabella 5 e sono suddivise per classificazione per organi e sistemi e per frequenza. Esse sono classificate, in base alla frequenza, come: molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1000, <1/100); non nota (la frequenza non può essere definita dai dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

*Tabella 5. Riassunto delle reazioni avverse con porfimer sodico*

|                                                                            |                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <u>Infezioni e infestazioni</u>                                            |                                                     |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Bronchite, onicomicosi, sinusite, infezione cutanea |
| <i>Non nota:</i>                                                           | Polmonite                                           |
| <u>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</u> |                                                     |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Carcinoma a cellule basali, lentiggini              |
| <u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>                              |                                                     |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Leucocitosi                                         |
| <i>Non nota:</i>                                                           | Anemia                                              |
| <u>Malattie del sistema immunitario</u>                                    |                                                     |
| <i>Non nota:</i>                                                           | Ipersensibilità                                     |
| <u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>                         |                                                     |
| <i>Molto comune:</i>                                                       | Disidratazione*                                     |
| <i>Comune:</i>                                                             | Diminuzione dell'appetito, squilibrio elettrolitico |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Ipocaliemia                                         |
| <u>Disturbi psichiatrici</u>                                               |                                                     |
| <i>Comune:</i>                                                             | Ansia, insonnia                                     |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Irrequietezza                                       |
| <u>Patologie del sistema nervoso</u>                                       |                                                     |
| <i>Comune:</i>                                                             | Cefalea, parestesia, disgeusia                      |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Vertigini, ipoestesia, tremore                      |
| <u>Patologie dell'occhio</u>                                               |                                                     |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Irritazione oculare, edema oculare                  |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Non nota:</i>                                                                | Cataratta                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Sordità, tinnito, tinnito aggravato                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Patologie cardiache</u>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Tachicardia, dolore toracico                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Angina pectoris, fibrillazione atriale, flutter atriale, fastidio al torace                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Patologie vascolari</u>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Ipertensione, emorragia, vampate, ipotensione, ipotensione ortostatica                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Non nota:</i>                                                                | Embolia, trombosi venosa profonda, flebite                                                                                                                                                                                                                                  |
| <u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Versamento pleurico, faringite, atelectasia, dispnea                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Soffocamento, dispnea da sforzo, emottisi, ipossia, congestione nasale, polmonite ab ingestis, tosse produttiva, depressione respiratoria, congestione delle vie aeree, dispnea                                                                                             |
| <u>Patologie gastrointestinali</u>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Molto comune:</i>                                                            | Stenosi esofagea acquisita*, vomito*, disfagia, stitichezza, nausea*                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Singhiozzo, odinofagia, diarrea, dispepsia, ulcera esofagea, dolore addominale, dolore all'addome superiore*, ematemesi, dolore esofageo, eruttazioni, melena (ematochezia), disturbi esofagei, rigurgito del cibo, rigidità addominale, spasmi esofagei, esofagite.        |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Feci non composte, esofagite ulcerativa, fastidio all'addome, distensione addominale, dolore al basso addome, stenosi pilorica acquisita, labbra screpolate, colite, flatulenza, gastrite, emorragia gastrointestinale, alitosi, emorragia esofagea, perforazione esofagea. |
| <i>Non nota:</i>                                                                | Fistola tracheo-esofagea, necrosi gastrointestinale                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Molto comune:</i>                                                            | Reazione di fotosensibilità                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Prurito, eruzione, fragilità cutanea, discromia cutanea, ulcere cutanee, dermatite esfoliativa, secchezza cutanea, milii, eruzione maculo-papulare, eruzione papulare, cicatrici, iperpigmentazione cutanea, lesioni cutanee, noduli cutanei, orticaria                     |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Sudore freddo, dermatite, anomala distribuzione dei peli, aumento della tendenza alla formazione di lividi, cheloidi, sudori notturni, eruzioni da fotosensibilità, eruzioni maculari, eruzioni squamose, croste, cicatrici doloranti, vitiligine.                          |
| <u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>        |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Dolore dorsale, dolore agli arti                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Contratture alle articolazioni, diminuzione della motilità articolare, dolore toracico muscoloscheletrico, fascite plantare                                                                                                                                                 |
| <u>Patologie renali e urinarie</u>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Ritenzione urinaria                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Ginecomastia                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <u>Patologie congenite, familiari e genetiche</u>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Nevo pigmentato                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Molto comune:</i>                                                            | Piressia                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Brividi/rigidità, stanchezza                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Sensazione di calore, eritema al sito di iniezione, letargia, malessere, edema periferico, dolore, edema molle, intolleranza termica, senso di debolezza                                                                                                                    |
| <u>Esami diagnostici</u>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Diminuzione del peso, aumento della temperatura corporea                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Non comune:</i>                                             | Diminuzione dell'albumina ematica, aumento del cloruro ematico, aumento dell'urea ematica, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione della saturazione dell'ossigeno, diminuzione delle proteine totali |
| <u>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</u> |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Comune:</i>                                                 | Dolore post-intervento, abrasioni                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Non comune:</i>                                             | Vescicole, emorragia post-intervento                                                                                                                                                                                                |

\* vedere la sezione c.

### *c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

Tra gli eventi indesiderati gravi (SAE) verificatisi nel gruppo trattato con PDT a base di PhotoBarr + OM, 44 (23,1%) erano considerati associati al trattamento. La reazione indesiderata grave associata al trattamento segnalata più frequentemente era la disidratazione (4%), verificatasi in 5 pazienti. La maggior parte delle SAR erano disturbi gastrointestinali (8% - 11 pazienti), in particolare nausea (3% - 4 pazienti), vomito (3% - 4 pazienti) e dolore all'addome superiore (2% - 2 pazienti).

La maggior parte degli episodi di stenosi esofagea associati al trattamento (comprendenti restringimento e costrizione dell'esofago) riportati nel gruppo trattato con PDT a base di PhotoBarr + OM, erano di intensità da leggera a moderata (92%). Tutte le incidenze delle stenosi erano ritenute associate al trattamento; l'1% era considerato di natura grave.

Durante il primo ciclo di trattamento è stata riscontrata una frequenza della stenosi esofagea del 12%. Il tasso di occorrenza aumentava fino al 32% dopo la somministrazione del secondo ciclo di terapia (in particolare nelle zone in cui il secondo trattamento si sovrapponeva al primo), raggiungendo il 10% nei soggetti che venivano sottoposti a un terzo ciclo di trattamento. La maggior parte di tali eventi era di intensità da leggera a moderata e poteva essere risolta mediante 1 o 2 dilatazioni. L'8% era di intensità grave e richiedeva dilatazioni multiple (da 6 a >10). La formazione di stenosi esofagea non può essere ridotta né eliminata mediante l'impiego di steroidi.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *PhotoBarr*

Non esistono informazioni relative a casi di sovradosaggio di PhotoBarr. La dose raccomandata di 2 mg/kg è stata somministrata in due volte a due giorni di distanza (10 pazienti), invece della monosomministrazione raccomandata, e in tre volte nell'arco di due settimane (1 paziente), senza alcuna segnalazione di reazioni indesiderate significative. Gli effetti di un sovradosaggio sulla durata della fotosensibilità non sono noti. In caso di sovradosaggio di PhotoBarr, non bisogna eseguire la laserterapia. In caso di sovradosaggio, il paziente dovrà tenere gli occhi e la cute al riparo dalla luce solare diretta o dalle luci da interno troppo vive per 90 giorni. Terminato tale periodo, il paziente dovrà testare la fotosensibilità residua (vedere il paragrafo 4.4).

Il porfimer sodico non è dializzabile.

### *Radiazioni laser*

Sono state somministrate ad alcuni pazienti affetti da tumori endobronchiali superficiali dosi di radiazioni laser due o tre volte più elevate di quella raccomandata. In un paziente si è verificato un episodio di dispnea potenzialmente letale, mentre gli altri non hanno presentato complicazioni significative. È presumibile che il sovradosaggio di radiazioni provochi un aumento dei sintomi e dei danni ai tessuti normali.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sensibilizzanti utilizzati nella terapia fotodinamica/radioterapia, codice ATC: L01XD01

### Meccanismo d'azione

Il porfimer sodico è una miscela di unità di porfirina, legate tra loro in catene da due a otto unità. L'azione citotossica del porfimer sodico è innescata dalla luce e dall'ossigeno. La terapia fotodinamica con PhotoBarr è una procedura in 2 fasi. La prima fase consiste nell'iniezione endovenosa di PhotoBarr. La clearance relativa a diversi tessuti si manifesta in un arco da 40 a 72 ore, anche se i tumori, la cute e gli organi del sistema reticoloendoteliale (compresi fegato e milza) trattengono il porfimer sodico per un periodo maggiore. L'applicazione alla zona target di radiazioni laser dotate di una lunghezza d'onda di 630 nm costituisce la seconda fase della terapia. La selettività del tumore e del tessuto displastico rispetto al trattamento può essere dovuta in parte alla ritenzione selettiva di porfimer sodico, ma principalmente all'assorbimento selettivo delle radiazioni. I danni cellulari provocati dalla PDT con porfimer sodico sono una conseguenza della propagazione delle reazioni dei radicali liberi. L'attivazione dei radicali può avvenire dopo l'assorbimento delle radiazioni da parte del porfimer sodico, che provoca uno stato di eccitazione della porfirina. Il trasferimento dello spin da porfimer sodico all'ossigeno molecolare può quindi generare ossigeno singoletto. Le successive reazioni dei radicali liberi possono provocare la formazione di radicali superossidi e idrossili. La distruzione delle cellule tumorali avviene inoltre grazie alla necrosi ischemica dovuta all'occlusione vascolare mediata in parte dal rilascio di tromboplastina  $A_2$ . Il trattamento laser non provoca un effetto termico, bensì fotochimico. La reazione necrotica e la risposta infiammatoria a esso associate si sviluppano nell'arco di diversi giorni.

### Efficacia clinica

In una sperimentazione clinica controllata, si confrontava un gruppo di pazienti sottoposto a PDT con PhotoBarr + OM (omeprazolo), con un gruppo di pazienti (n=183) sottoposto a monoterapia con OM (n=70). Per essere idonei allo studio, i pazienti dovevano presentare HGD dell'esofago di Barrett (BO) confermata mediante biopsia. I pazienti venivano esclusi dallo studio in caso di presenza di cancro esofageo invasivo, di anamnesi di cancro diverso da tumore cutaneo non-melanoma, oppure in caso di precedente PDT all'esofago. Altri criteri di esclusione erano pazienti con controindicazioni alla terapia a base di omeprazolo.

Ai pazienti assegnati in modalità random al gruppo PDT, veniva somministrato PhotoBarr in dose di 2 mg/kg di peso corporeo mediante un'iniezione endovenosa lenta di una durata da 3 a 5 minuti. Dopo l'iniezione di PhotoBarr, il paziente veniva sottoposto a uno o 2 trattamenti laser. La prima seduta di laserterapia si svolgeva da 40 a 50 ore dopo l'iniezione; la seconda seduta, ove indicata, si svolgeva da 96 a 120 ore dopo l'iniezione. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg, due volte al giorno) iniziava almeno 2 giorni prima dell'iniezione di PhotoBarr. Ai pazienti assegnati in modalità random al gruppo OM in monoterapia, veniva somministrato omeprazolo per via orale in dose da 20 mg, 2 volte al giorno, per tutta la durata dello studio.

I pazienti venivano sottoposti a follow-up ogni 3 mesi, finché la biopsia endoscopica di follow-up trimestrale non presentava per 4 volte consecutive un risultato negativo in relazione all'HGD; quindi venivano sottoposti a follow-up biennale, finché l'ultimo paziente arruolato non aveva completato un minimo di 24 mesi di esami di follow-up dal momento della randomizzazione.

La PDT con PhotoBarr + OM risultava efficace nell'eliminazione dell'HGD nei pazienti con BO. All'analisi finale, eseguita dopo un minimo di 24 mesi di follow-up, una percentuale statisticamente significativa di pazienti (il 77%) appartenenti al gruppo PDT con PhotoBarr + OM presentava l'ablazione completa dell'HGD, rispetto al 39% dei pazienti appartenenti al gruppo OM in monoterapia ( $p<0,0001$ ). Il 52% dei pazienti nel gruppo PDT + OM mostrava un normale epitelio squamocellulare, mentre il 59% mostrava assenza di displasia, rispetto al 7% e al 14% dei pazienti nel gruppo OM in monoterapia ( $p<0,0001$ ). Tali risultati confermano quelli osservati dopo un minimo di 6 mesi di follow-up, che mostravano l'ablazione dell'HGD nel 72% dei pazienti del gruppo PDT con PhotoBarr + OM, rispetto al 31% nel gruppo OM in monoterapia. Il 41% dei pazienti presentava un normale epitelio squamocellulare e il 49% mostrava assenza di displasia.

Al termine del follow-up minimo di 2 anni, nel gruppo PDT con PhotoBarr + OM il 13% dei pazienti aveva sviluppato un cancro, rispetto al 28% nel gruppo OM in monoterapia nella popolazione ITT

(intent-to-treat). Nel gruppo PDT con PhotoBarr + OM la proporzione di pazienti che sviluppava un cancro era statisticamente inferiore a quella del gruppo OM in monoterapia ( $p=0,0060$ ). Le curve di sopravvivenza indicavano che i pazienti del gruppo PDT con PhotoBarr + OM presentavano l'83% di possibilità di guarire dal cancro al termine dell'intero periodo di follow-up, rispetto al 53% di possibilità presentato dai pazienti del gruppo OM in monoterapia. Il confronto tra le curve di sopravvivenza presentate dai due bracci di trattamento, eseguito mediante il "log rank test" (test dei ranghi logaritmici), mostrava una differenza statisticamente significativa tra le curve dei due gruppi nella popolazione ITT ( $p=0,0014$ ), indicante un ritardo significativo nello sviluppo del cancro.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del porfimer sodico è stata studiata su 12 pazienti affetti da tumore endobronchiale e su 23 volontari sani (11 uomini e 12 donne), ai quali venivano somministrati 2 mg/kg del porfimer sodico mediante iniezione endovenosa lenta. I campioni plasmatici venivano raccolti nei 56 giorni (nei pazienti) o 36 giorni (per i volontari) successivi all'iniezione.

Nei pazienti, il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) era di 79,6 µg/ml (CV 61%, range 39-222), mentre nei volontari il  $C_{max}$  era di 40 µg/ml e la  $AUC_{inf}$  era di 2400 µg/ora/ml.

### Distribuzione

Il binding *in vitro* del porfimer sodico con le proteine sieriche umane è del 90% circa ed è indipendente dalla concentrazione tra 20 e 100 µg/ml.

### Eliminazione

La clearance del porfimer sodico dall'organismo è lenta, con una  $CL_T$  media di 0,859 ml/ora/kg (CV 53%) nei pazienti. Il decadimento sierico era biesponenziale, con una fase di distribuzione lenta e una fase di eliminazione molto lunga, che iniziava circa 24 ore dopo l'iniezione. L'emivita di eliminazione media ( $t_{1/2}$ ) era di 21,5 giorni (CV 26%, range 264-672) nei pazienti e di 17 giorni nei volontari.

### Popolazioni specifiche

L'influenza dell'insufficienza renale e di quella epatica sull'esposizione al porfimer sodico non è stata valutata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Il sesso del paziente non influenzava in alcun modo i parametri farmacocinetici, eccetto per quanto riguarda il  $t_{max}$ , che era di 1,5 ore circa per le donne e di 0,17 ore per gli uomini. Al momento prestabilito per la fotoattivazione (da 40 a 50 ore dopo l'iniezione), il profilo farmacocinetico del porfimer sodico negli uomini e nelle donne era molto simile.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il porfimer sodico non è risultato mutagenico ai test standard di genotossicità in assenza di luce. In seguito alla fotoattivazione, in alcuni test *in vitro*, il porfimer sodico si rivelava mutagenico.

Gli studi di tossicologia riproduttiva non erano sufficienti a confermare la sicurezza del porfimer sodico durante la gravidanza, poiché non è stata eseguita la fotoattivazione. Nei suddetti studi, in ratti e conigli si presentavano casi di fetotossicità, ma non di teratogenicità, esclusivamente alle dosi endovenose valutate ( $\geq 4$  mg/kg) e a una frequenza (giornaliera) maggiore di quella indicata per l'uso clinico.

Studi preclinici indicano che l'escrezione dei componenti del porfimer sodico avviene principalmente per via fecale.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico (per la correzione del pH)  
Idrossido di sodio (per la correzione del pH)

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## **6.3 Periodo di validità**

*Polvere:* 3 anni

*Dopo la ricostituzione:* utilizzare immediatamente (entro 3 ore).

Dopo la ricostituzione, PhotoBarr deve essere utilizzato immediatamente (entro 3 ore) e tenuto al riparo dalla luce. È stato dimostrato che, una volta aperto, il prodotto rimane chimicamente e fisicamente stabile per 3 ore a 23 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso di utilizzo non immediato, il periodo e le condizioni di conservazione del prodotto aperto prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'operatore.

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno in modo da tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

15 mg di polvere in flaconcino (vetro tipo I, capacità 7 ml) con tappo di butile grigio.  
Formato della confezione: 1 flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### *Istruzioni per la ricostituzione*

PhotoBarr 15 mg in flaconcino deve essere ricostituito con una soluzione iniettabile di glucosio al 5% da 6,6 ml, con una concentrazione finale di porfimer sodico di 2,5 mg/ml nella soluzione iniettabile.

Non utilizzare altri diluenti. Non miscelare PhotoBarr con altri medicinali nella stessa soluzione.

Si deve ricostituire un numero di flaconcini di PhotoBarr sufficiente a fornire al paziente una dose di 2 mg/kg. Per la maggior parte dei pazienti (fino a 75 kg) saranno sufficienti due flaconcini di PhotoBarr 75 mg. Sarà necessario un flaconcino di PhotoBarr da 15 mg ogni 7,5 kg di peso corporeo supplementari.

### *Fuoriuscite e smaltimento*

Le fuoriuscite di PhotoBarr devono essere raccolte con un panno umido. Evitare il contatto con la cute e con gli occhi a causa delle possibili reazioni di fotosensibilità dovute all'esposizione alla luce; si raccomanda di indossare guanti di gomma e occhiali protettivi.

PhotoBarr è un prodotto esclusivamente monouso e la soluzione non utilizzata deve essere eliminata. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### *Esposizione accidentale*

PhotoBarr non è un irritante primario né per gli occhi, né per la cute. Tuttavia, in considerazione del suo potenziale di induzione di fotosensibilità, PhotoBarr può irritare gli occhi e/o la cute in presenza di forte luce. È importante evitare il contatto con gli occhi e con la cute durante la preparazione e/o la somministrazione. Come nel caso del sovradosaggio terapeutico, i soggetti che incorrono in una sovraesposizione accidentale devono proteggersi dalla luce forte.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/272/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 marzo 2004  
Data dell'ultimo rinnovo: 4 marzo 2009

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Tutte le informazioni su questo medicinale si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i  
Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PhotoBarr 75 mg polvere per soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 75 mg di polvere di porfimer sodico. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 2,5 mg di porfimer sodico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata o tavoletta da rosso scuro a bruno rossastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

La terapia fotodinamica (PDT) con PhotoBarr è indicata per ablazione della displasia grave (HGD) nei pazienti affetti da esofago di Barrett (BO)

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia fotodinamica con PhotoBarr deve essere eseguita esclusivamente da un medico specialista in procedure endoscopiche con laser, o sotto la sua supervisione. Questo medicinale deve essere somministrato solo quando siano immediatamente disponibili materiali idonei e personale esperto per il trattamento e la valutazione dell'anafilassi.

#### Posologia

La dose consigliata di PhotoBarr è di 2 mg per chilogrammo di peso corporeo.

Soluzione PhotoBarr ricostituita (ml) =  $\frac{\text{peso del paziente (in kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{peso del paziente}$

Dopo la ricostituzione, PhotoBarr si presenta come soluzione opaca di colore da rosso scuro a bruno rossastro.

Utilizzare la soluzione solo se priva di particelle e di segni visibili di deterioramento.

La terapia fotodinamica con PhotoBarr è una procedura in due fasi che richiede la somministrazione sia del medicinale, sia di radiazioni luminose. Un ciclo di PDT consta di un'iniezione, più una o due irradiazioni laser.

In caso di persistenza dell'HGD, per aumentare la percentuale di risposta, è possibile eseguire ulteriori cicli di trattamento (fino a un massimo di tre cicli, a distanza di almeno 90 giorni). Il numero dei cicli deve essere valutato in rapporto all'aumento percentuale della formazione di stenosi (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).



Lo sviluppo del cancro era collegato al numero di cicli di PDT eseguiti. I pazienti sottoposti a un solo ciclo di PDT presentavano un rischio di sviluppo del cancro più elevato rispetto a quelli sottoposti a due o tre cicli di PDT (50% vs. 39% e 11% rispettivamente).

#### Modo di somministrazione

Per istruzioni sulla ricostituzione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il medico deve essere specializzato nell'esecuzione della PDT. La prima fase della PDT consiste nell'iniezione endovenosa lenta di PhotoBarr. La seconda fase della terapia consiste nell'irradiazione laser eseguita da 40 a 50 ore dopo l'iniezione con PhotoBarr. I pazienti possono essere sottoposti a una seconda irradiazione da 96 a 120 ore dopo la somministrazione del medicinale.

PhotoBarr deve essere somministrato mediante una singola iniezione endovenosa lenta della durata di 3-5 minuti, a 2 mg/kg di peso corporeo. Se iniettato accidentalmente in una fascia perivenosa, può danneggiare il tessuto perivenoso. È necessario pertanto evitare accuratamente lo stravasamento nel sito di iniezione. In caso di stravasamento, la zona interessata deve essere tenuta al riparo dalla luce per almeno 90 giorni. Non è accertato che l'iniezione di altre sostanze nel sito in cui si è verificato lo stravasamento comporti alcun beneficio.

L'irradiazione laser deve essere eseguita 40-50 ore dopo la somministrazione di PhotoBarr, mediante un diffusore a fibre ottiche inserito attraverso il canale centrale di un palloncino guida. La scelta della combinazione fibre ottiche/diffusore con palloncino dipenderà dalla lunghezza della paragrafo dell'esofago da trattare (tabella 1).

Tabella 1. Combinazione diffusore a fibre ottiche/palloncino<sup>a</sup>

| Lunghezza della mucosa di Barrett trattata (cm) | Misura del diffusore a fibre ottiche (cm) | Misura della finestra del palloncino (cm) |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 6-7                                             | 9                                         | 7                                         |
| 4-5                                             | 7                                         | 5                                         |
| 1-3                                             | 5                                         | 3                                         |

<sup>a</sup> Ove possibile, il segmento di BO selezionato per il trattamento deve comprendere dei margini di tessuto normale di alcuni millimetri alle estremità prossimale e distale.

#### *Dosaggio dell'irradiazione laser*

La fotoattivazione è controllata mediante la dose complessiva di radiazioni laser applicata. L'obiettivo è quello di esporre e trattare tutte le zone colpite da HGD e l'intera lunghezza del BO. La dose di radiazione laser somministrata sarà di 130 joule/cm di lunghezza del diffusore (J/cm), utilizzando un palloncino guida. In base ad alcuni studi preclinici, nel caso della combinazione palloncino/diffusore, l'intensità della radiazione è accettabile se compresa in un range di 175-270 mW/cm di diffusore.

La seguente equazione per la dosimetria della radiazione può essere applicata a tutti i diffusori a fibre ottiche per calcolare la dose di radiazioni:

$$\text{Dose radiazione (J/cm)} = \frac{\text{potenza di uscita dal diffusore (W)} \times \text{tempo di trattamento (sec)}}{\text{Lunghezza del diffusore (cm)}}$$

La tabella 2 indica i valori da utilizzare per ottenere l'applicazione della dose nel minor tempo possibile (intensità della radiazione di 270 mW/cm). È contemplata inoltre, ove necessario, una seconda opzione (intensità della radiazione di 200 mW/cm) per adattare i laser dotati di una potenza complessiva non superiore ai 2,5 W.

Tabella 2. Potenze di uscita delle fibre ottiche e tempi di trattamento richiesti per il rilascio di 130 J/cm di lunghezza del diffusore, in caso di impiego di palloncino guida

| Lunghezza della finestra del palloncino (cm) | Lunghezza del diffusore (cm) | Intensità della radiazione (mW/cm) | Potenza di uscita richiesta <sup>a</sup> dal diffusore (W) | Tempo di trattamento (sec) | Tempo di trattamento (min:sec) |
|----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 3                                            | 5                            | 270                                | 1,35                                                       | 480                        | 8:00                           |
| 5                                            | 7                            | 270<br>200                         | 1,90<br>1,40                                               | 480<br>650                 | 8:00<br>10:50                  |
| 7                                            | 9                            | 270<br>200                         | 2,44<br>1,80                                               | 480<br>650                 | 8:00<br>10:50                  |

<sup>a</sup> Misurata immergendo il diffusore nella cuvetta nel wattmetro e aumentando lentamente la potenza del laser. N.B.: per il laser non dovrebbe essere necessaria più di 1,5 volte la potenza di uscita dal diffusore richiesta. In caso contrario, occorre verificare il corretto funzionamento del sistema.

I diffusori a fibre ottiche corti ( $\leq 2,5$  cm) devono essere utilizzati per pretrattare i noduli a 50 J/cm di lunghezza del diffusore prima del regolare trattamento con palloncino della prima seduta di laserterapia, oppure per ritrattare le zone di “skipping” dopo la prima seduta di laserterapia. Per questo tipo di trattamento, il diffusore a fibre ottiche viene utilizzato senza palloncino, a un'intensità della radiazione di 400 mW/cm. La tabella 3 indica le potenze di uscita delle fibre ottiche e i tempi di trattamento appropriati per un'intensità della radiazione di 400 mW/cm.

Tabella 3. Diffusori a fibre ottiche corti da utilizzare senza palloncino guida per rilasciare 50 J/cm di lunghezza del diffusore a un'intensità della radiazione di 400 mW/cm

| Lunghezza del diffusore (cm) | Potenza di uscita richiesta <sup>a</sup> dal diffusore (W) | Tempo di trattamento (sec) | Tempo di trattamento (min:sec) |
|------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 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> Misurata immergendo il diffusore nella cuvetta nel wattmetro e aumentando lentamente la potenza del laser. N.B.: per il laser non deve essere necessaria più di 1,5 volte la potenza di uscita dal diffusore richiesta. In caso contrario, occorre verificare il corretto funzionamento del sistema.

#### Prima applicazione laser

Durante la prima seduta di laserterapia occorre trattare un massimo di 7 cm di mucosa di Barrett, scegliendo il palloncino guida e il diffusore a fibre ottiche della grandezza appropriata (tabella 1). Ove possibile, il segmento selezionato per la prima applicazione laser deve comprendere tutte le aree colpite da HGD. Ove possibile, il segmento di BO selezionato per la prima applicazione laser deve inoltre comprendere dei margini di tessuto normale di alcuni millimetri alle estremità prossimali e distali. I noduli devono essere pretrattati a una dose di radiazione di 50 J/cm di lunghezza del diffusore, mediante un diffusore a fibre ottiche corto ( $\leq 2,5$  cm) posizionato direttamente sui noduli, e successivamente mediante un'applicazione standard con palloncino, come illustrato in precedenza.

#### Ripetizione dell'applicazione laser

È possibile eseguire una seconda applicazione laser su un segmento precedentemente trattato che presenti una zona di “skipping” (cioè, una zona nella quale la risposta mucosale è insufficiente), utilizzando un diffusore a fibre ottiche corto di  $\leq 2,5$  cm a una dose di radiazione di 50 J/cm di lunghezza del diffusore (vedere la tabella 3). La tabella 4 contiene la sintesi del regime di trattamento. I pazienti che presentano BO > 7 cm, devono sottoporsi al trattamento della rimanente parte di epitelio

di Barrett, omessa durante il primo ciclo di trattamento, per un secondo ciclo di PDT, dopo almeno 90 giorni.

Tabella 4. Displasia grave nell'esofago di Barrett  $\leq 7$  cm

| Procedura              | Giorno di studio      | Dispositivi per l'applicazione della radiazione            | Obiettivo del trattamento                      |
|------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Iniezione di PhotoBarr | Giorno 1              | Non pertinente                                             | Assorbimento del fotosensibilizzatore          |
| Applicazione laser     | Giorno 3 <sup>a</sup> | Palloncino da 3, 5 o 7 cm (130 J/cm)                       | Fotoattivazione                                |
| Applicazione laser     | Giorno 5              | Diffusore a fibre ottiche corto ( $\leq 2,5$ cm) (50 J/cm) | Trattamento esclusivo delle zone di "skipping" |

<sup>a</sup> Noduli isolati devono essere sottoposti a un'applicazione laser iniziale di 50 J/cm (mediante un diffusore corto) prima dell'applicazione laser con palloncino.

I pazienti possono essere sottoposti a un secondo ciclo di PDT dopo un intervallo minimo di 90 giorni dalla terapia iniziale; sui segmenti già trattati che presentano ancora HGD, oppure sui segmenti non ancora trattati (in caso di esofago di Barrett iniziale  $>7$  cm di lunghezza) occorre eseguire fino a tre cicli di PDT (con un intervallo di tempo tra un'iniezione e l'altra di minimo 90 giorni). I segmenti residui e quelli aggiuntivi possono essere trattati nella(e) stessa(e) seduta(e) di laserterapia, a condizione che la lunghezza complessiva dei segmenti trattati mediante combinazione palloncino/diffusore non superi i 7 cm. Nel caso dei segmenti esofagei precedentemente trattati, se essi non presentano una sufficiente cicatrizzazione, e/o se l'esame istologico mediante biopsia non risulta chiaro, il successivo ciclo di PDT può essere rimandato di 1 o 2 mesi.

È fondamentale procedere con estrema accuratezza nel dosaggio di PhotoBarr e/o delle radiazioni, poiché il calcolo errato delle dosi del medicinale o delle radiazioni può diminuire l'efficacia del trattamento o provocare effetti nocivi per il paziente. La terapia fotodinamica con PhotoBarr deve essere eseguita da personale medico specializzato nella pratica endoscopica della PDT, e soltanto in strutture adeguatamente attrezzate per tale tipo di procedura.

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti pediatrici*

L'uso di PhotoBarr non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

##### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non è necessario modificare il dosaggio in base all'età.

##### *Insufficienza renale*

L'influenza dell'insufficienza renale sull'esposizione al porfimer sodico non è stata valutata (vedere paragrafo 4.3).

##### *Insufficienza epatica*

L'influenza dell'insufficienza epatica sull'esposizione al porfimer sodico non è stata valutata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo e ad altre porfirine o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Porfiria.

Grave insufficienza renale e/o epatica.

Varici esofagee o gastriche oppure ulcere esofagee di diametro >1 cm.

Fistola tracheo-esofagea o bronco-esofagea.

Sospetta erosione dei vasi ematici principali dovuta a rischio di forte emorragia, potenzialmente letale.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'efficacia e in particolare la sicurezza della PDT con PhotoBarr nei pazienti che presentano controindicazioni all'esofagectomia, o che non sono sottoponibili a tale intervento, non sono state accertate. La terapia fotodinamica con PhotoBarr è stata studiata esclusivamente in pazienti che non presentavano condizioni cliniche gravi, come insufficienza cardiaca congestizia in fase avanzata, o disturbi polmonari gravi in grado di compromettere l'idoneità del paziente per l'intervento chirurgico.

Nelle sperimentazioni cliniche, la PDT con PhotoBarr è stata testata esclusivamente in pazienti naïve al trattamento di ablazione della mucosa. La sicurezza e l'efficacia nei pazienti sottoposti senza successo ad altre terapie locali di ablazione della mucosa non è stata valutata.

##### *Pazienti anziani*

I pazienti di età superiore ai 75 anni possono presentare un maggiore rischio di eventi indesiderati associati all'apparato respiratorio, come versamento pleurico e dispnea.

##### *Disturbi polmonari o cardiaci*

I pazienti che presentano disturbi clinici polmonari o cardiaci oppure un'anamnesi di tali disturbi devono essere trattati con cautela. Tali pazienti possono presentare un maggiore rischio di sviluppare eventi indesiderati associati all'apparato respiratorio o cardiaco, come aritmie cardiache, angina pectoris, dispnea, tosse, versamento pleurico, faringite, atelectasia ed eventi indesiderati come disidratazione (vedere il paragrafo 4.8).

##### *Fotosensibilizzazione*

Poiché la somministrazione di PhotoBarr provoca fotosensibilizzazione, tutti i pazienti dovranno osservare delle precauzioni per evitare l'esposizione diretta della cute e degli occhi alla luce solare, o l'esposizione a luci da interno troppo vive (lampade per esame medico, comprese lampade da dentista, lampade da sala operatoria, lampadine prive di schermatura a distanza ravvicinata, luci al neon, ecc.) per almeno 90 giorni dopo il trattamento; alcuni pazienti possono infatti rimanere fotosensibili fino a 90 giorni e oltre. Durante tale periodo, i pazienti devono indossare occhiali da sole scuri dotati di una trasmittanza media della luce bianca in ambiente esterno di <4%. La fotosensibilità è dovuta alla presenza di residui di sostanze fotoattive in tutte le zone della cute. L'esposizione della cute alla luce diffusa degli interni è tuttavia benefica, poiché provoca l'inattivazione graduale del medicinale residuo grazie a una reazione di fotometabolismo. I pazienti non devono pertanto trattenersi in stanze oscurate durante tale periodo, e devono essere sollecitati a esporre la cute alla luce diffusa degli interni. Il livello di fotosensibilità varierà secondo le zone del corpo, in base alla frequenza della precedente esposizione alla luce. Prima di esporre qualsiasi zona della cute direttamente alla luce del sole o a una luce da interno molto viva, il paziente deve testarne il grado di fotosensibilità residua. Occorrerà esporre alla luce del sole una piccola zona della cute per 10 minuti. Poiché il tessuto intorno agli occhi può risultare più sensibile, si raccomanda di non esporre il viso per eseguire tale test. Se entro 24 ore non si verificherà alcuna reazione di fotosensibilità (eritema, edema, formazione di vesciche), il paziente potrà riprendere a svolgere gradualmente le normali attività all'esterno, continuando inizialmente ad esercitare prudenza, e allungando man mano i tempi di esposizione. Se durante il test della zona cutanea ristretta si verificheranno reazioni di fotosensibilità, il paziente dovrà continuare a rispettare gli accorgimenti raccomandati per altre 2 settimane, prima di ripetere il test. Se il paziente dovrà spostarsi in una zona geografica diversa, caratterizzata da un clima più soleggiato, dovrà testare nuovamente il proprio livello di fotosensibilità. Poiché la fotoattivazione è provocata dalla luce visibile, le normali protezioni solari contro gli UV (raggi ultravioletti) non hanno alcuna efficacia nel proteggere dalle reazioni di fotosensibilità.

### *Insufficienza epatica*

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica e sulla sicurezza nei pazienti con insufficienza epatica. Sulla base dell'evidenza di un'eliminazione principalmente epatica/biliare delle sostanze fotoattive, la gravità delle reazioni fototossiche e la durata del periodo di fotosensibilità nei pazienti affetti da insufficienza epatica di qualsiasi grado può aumentare. PhotoBarr è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave. I pazienti con insufficienza epatica di grado medio-moderato devono essere invitati a prendere le misure cautelative descritte di seguito per periodi che possono essere maggiori di 90 giorni.

### *Sensibilità oculare*

È necessario raccomandare al paziente di rivolgersi al proprio oculista nel caso in cui dovesse rilevare dei cambiamenti nella vista in seguito alla PDT con PhotoBarr.

### *Ipersensibilità*

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità acuta tra cui l'anafilassi. In caso di reazione allergica, si devono adottare le misure appropriate (standard di cura) e non si deve ripetere la terapia fotodinamica. Questo medicinale deve essere somministrato solo quando siano immediatamente disponibili materiali idonei e personale esperto per il trattamento e la valutazione dell'anafilassi.

### *Dolore toracico di origine non cardiaca*

A causa del trattamento PDT, i pazienti possono accusare dolore toracico substernale a causa di una risposta infiammatoria sviluppatasi nella zona di trattamento. Tale dolore può essere di intensità sufficiente da giustificare la prescrizione a breve termine di analgesici oppiacei.

### *Stenosi esofagea*

Durante la PDT è necessario evitare l'uso profilattico di corticosteroidi per ridurre la formazione di stenosi, poiché è stato dimostrato che tale terapia preventiva non riduce la formazione di stenosi, e può anzi aggravarla.

### *Nutrizione nei pazienti*

La PDT con PhotoBarr provoca regolarmente disfagia, odinofagia, nausea e vomito. Occorre pertanto raccomandare ai pazienti di assumere cibi liquidi durante i primi giorni (fino a 4 settimane) dopo l'applicazione laser. Il paziente dovrà essere avvisato che, in caso di incapacità ad assumere cibo e/o bevande, oppure di episodi ripetuti di vomito, dovrà recarsi nuovamente presso la clinica per sottoporsi ad un esame e alla somministrazione endovenosa di liquidi, ove necessario.

### *Utilizzare prima o dopo la radioterapia*

Se la PDT deve essere eseguita prima o dopo una radioterapia, tra le due terapie deve intercorrere un periodo di tempo sufficiente a garantire che la reazione infiammatoria provocata dal primo trattamento sia scomparsa prima dell'inizio del secondo trattamento.

### *Tromboembolia*

Vi può essere un aumento nel rischio di eventi tromboembolici, soprattutto nei pazienti con immobilizzazione prolungata, dopo chirurgia maggiore e altri fattori di rischio tromboembolici.

### *Procedura di follow-up*

Attualmente non sono disponibili dati sugli effetti a lungo termine (oltre i due anni) di PhotoBarr. I medici che eseguono il trattamento devono inoltre essere consapevoli della possibilità che si sviluppi un'iperplasia squamosa e del rischio che tale cancro venga trascurato.

È necessario pertanto continuare a sottoporre il paziente a un controllo adeguato e rigoroso, nonostante la possibile rigenerazione endoscopica (parziale o totale) della normale mucosa squamosa.

Negli studi clinici relativi a PhotoBarr, il follow-up è stato eseguito ogni tre mesi, oppure ogni sei mesi dopo che i risultati di quattro biopsie consecutive avevano mostrato assenza di displasia grave (vedere il paragrafo 5.1).

È necessario tenere in considerazione i trattamenti disponibili e le linee guida per il controllo.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati eseguiti studi ufficiali su PhotoBarr in relazione alle interazioni farmacocinetiche con altri medicinali.

Uno studio mirato alla valutazione delle interazioni farmacodinamiche ha dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi prima della PDT o in concomitanza con essa, destinata a ridurre la formazione di stenosi, può diminuire la sicurezza del trattamento.

L'impiego concomitante di altri agenti fotosensibilizzanti (per es., tetracicline, sulfonamidici, fenotiazine, agenti ipoglicemici sulfonilureici, diuretici tiazidici, griseofulvina e fluorochinoloni) può aumentare la reazione di fotosensibilità.

La PDT con PhotoBarr provoca danni intracellulari diretti, innescando reazioni a catena dei radicali che danneggiano le membrane intracellulari e i mitocondri. Il danno tissutale è provocato inoltre dall'ischemia dovuta alla vasocostrizione e dall'attivazione, dall'aggregazione e dalla coagulazione delle piastrine. La ricerca sugli animali e sulle colture cellulari suggerisce che gli effetti della PDT possono essere influenzati da molte sostanze attive, delle quali sono indicati oltre alcuni esempi. In relazione agli esseri umani, non esistono dati disponibili che supportino o escludano tale possibilità.

Si presume che i composti che inibiscono le varietà di ossigeno attivo o eliminano i radicali (come il dimetil sulfossido, il beta carotene, l'etanolo, il formiato e il mannitolo) diminuiscano l'attività della PDT. Anche i dati preclinici suggeriscono che l'ischemia tissutale, l'allopurinolo, i farmaci bloccanti i canali del calcio e alcuni inibitori della sintesi delle prostaglandine potrebbero interferire con la PDT a base di PhotoBarr. I medicinali che riducono la coagulazione, la vasocostrizione o l'aggregazione delle piastrine (per es., gli inibitori del trombossano A<sub>2</sub>), possono diminuire l'efficacia della PDT.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Non esistono dati clinici disponibili in relazione all'esposizione al porfimer sodico durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, il parto e lo sviluppo post-natale (vedere il paragrafo 5.3). I rischi potenziali per gli esseri umani sono sconosciuti. Il porfimer sodico non deve essere utilizzato durante la gravidanza, eccetto in caso di assoluta necessità.

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace prima del trattamento, durante il trattamento, e almeno per i 90 giorni successivi.

##### *Allattamento*

Non si sa se il porfimer sodico venga escreto nel latte materno umano. Nei ratti, il porfimer sodico è presente nel latte materno. L'allattamento al seno deve essere interrotto prima del trattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché la procedura di PDT può richiedere la somministrazione di sedativi, è necessario usare cautela. I pazienti non devono guidare veicoli né utilizzare macchinari dopo il trattamento laser, se sono stati sedati per sottoporsi alla procedura.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *a. Riassunto del profilo di sicurezza*

Poiché la somministrazione di PhotoBarr provoca fotosensibilizzazione, tutti i pazienti dovranno osservare delle precauzioni per evitare la luce solare e le luci da interno troppo vive (vedere il paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica in aperto, tutti i 24 soggetti sani hanno presentato reazioni di fotosensibilità, caratterizzate generalmente da eruzioni eritematose e edema, e di intensità da leggera a moderata. Le reazioni di fotosensibilità si sono manifestate principalmente sulle regioni del viso, delle mani e del collo, che costituiscono le zone della cute più soggette al rischio di esposizione accidentale alla luce solare. Sono state riportate altre manifestazioni cutanee meno comuni nelle zone in cui si sono presentate le reazioni di fotosensibilità, come aumento della peluria, discromia cutanea, noduli cutanei, cute raggrinzita e fragilità cutanea. Tali manifestazioni possono essere attribuite a uno stato di pseudoporfiria (porfiria cutanea temporanea provocata dal medicinale). La frequenza e la natura delle reazioni di fotosensibilità rilevate in tale studio sono diverse rispetto all'incidenza documentata da precedenti studi clinici su pazienti affetti da cancro (20% circa) o rispetto all'incidenza spontaneamente riportata in relazione all'uso commerciale di PhotoBarr (<20%). È possibile che l'esposizione prolungata alla luce presso l'unità di ricerca clinica o l'esposizione accidentale alla luce solare dopo la dimissione del paziente siano responsabili dell'elevata frequenza delle reazioni di fotosensibilità. Lo stile di vita più attivo dei soggetti sani e relativamente giovani rispetto ai pazienti affetti da cancro, può avere contribuito a provocare tali reazioni di fotosensibilità.

Nella sperimentazione clinica controllata relativa al BO con HGD, la PDT con PhotoBarr combinata con omeprazolo (PDT + OM) è stata confrontata con il trattamento a base di omeprazolo in monoterapia (OM in monoterapia), somministrato a un secondo gruppo. Nel gruppo sottoposto a PDT + OM sono stati trattati 133 pazienti. Le reazioni indesiderate segnalate più frequentemente erano reazioni di fotosensibilità (69%), stenosi esofagea (40%), vomito (32%), dolore toracico di origine non cardiaca (20%), piressia (20%), disfagia (19%), stitichezza (13%), disidratazione (12%) e nausea (11%). La maggior parte di tali reazioni indesiderate era di intensità da leggera a moderata.

#### *b. Riassunto delle reazioni avverse in forma tabulare*

Le reazioni avverse riportate, sono elencate nella tabella 5 e sono suddivise per classificazione per organi e sistemi e per frequenza. Esse sono classificate, in base alla frequenza, come: molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1000, <1/100); non nota (la frequenza non può essere definita dai dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

*Tabella 5. Riassunto delle reazioni avverse con porfimer sodico*

|                                                                            |                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <u>Infezioni e infestazioni</u>                                            |                                                     |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Bronchite, onicomicosi, sinusite, infezione cutanea |
| <i>Non nota:</i>                                                           | Polmonite                                           |
| <u>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</u> |                                                     |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Carcinoma a cellule basali, lentiggini              |
| <u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>                              |                                                     |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Leucocitosi                                         |
| <i>Non nota:</i>                                                           | Anemia                                              |
| <u>Malattie del sistema immunitario</u>                                    |                                                     |
| <i>Non nota:</i>                                                           | Ipersensibilità                                     |
| <u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>                         |                                                     |
| <i>Molto comune:</i>                                                       | Disidratazione*                                     |
| <i>Comune:</i>                                                             | Diminuzione dell'appetito, squilibrio elettrolitico |
| <i>Non comune:</i>                                                         | Ipocaliemia                                         |
| <u>Disturbi psichiatrici</u>                                               |                                                     |
| <i>Comune:</i>                                                             | Ansia, insonnia                                     |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Non comune:</i>                                                       | Irrequietezza                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <u>Patologie del sistema nervoso</u>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Comune:</i>                                                           | Cefalea, parestesia, disgeusia                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Vertigini, ipoestesia, tremore                                                                                                                                                                                                                                              |
| <u>Patologie dell'occhio</u>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Irritazione oculare, edema oculare                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Non nota:</i>                                                         | Cataratta                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Sordità, tinnito, tinnito aggravato                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Patologie cardiache</u>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Comune:</i>                                                           | Tachicardia, dolore toracico                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Angina pectoris, fibrillazione atriale, flutter atriale, fastidio al torace                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Patologie vascolari</u>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Ipertensione, emorragia, vampate, ipotensione, ipotensione ortostatica                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Non nota:</i>                                                         | Embolia, trombosi venosa profonda, flebite                                                                                                                                                                                                                                  |
| <u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Comune:</i>                                                           | Versamento pleurico, faringite, atelectasia, dispnea                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Soffocamento, dispnea da sforzo, emottisi, ipossia, congestione nasale, polmonite ab ingestis, tosse produttiva, depressione respiratoria, congestione delle vie aeree, dispnea                                                                                             |
| <u>Patologie gastrointestinali</u>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Molto comune:</i>                                                     | Stenosi esofagea acquisita*, vomito*, disfagia, stitichezza, nausea*                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Comune:</i>                                                           | Singhiozzo, odinofagia, diarrea, dispepsia, ulcera esofagea, dolore addominale, dolore all'addome superiore*, ematemesi, dolore esofageo, eruttazioni, melena (ematochezia), disturbi esofagei, rigurgito del cibo, rigidità addominale, spasmi esofagei, esofagite.        |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Feci non composte, esofagite ulcerativa, fastidio all'addome, distensione addominale, dolore al basso addome, stenosi pilorica acquisita, labbra screpolate, colite, flatulenza, gastrite, emorragia gastrointestinale, alitosi, emorragia esofagea, perforazione esofagea. |
| <i>Non nota:</i>                                                         | Fistola tracheo-esofagea, necrosi gastrointestinale                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Molto comune:</i>                                                     | Reazione di fotosensibilità                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Comune:</i>                                                           | Prurito, eruzione, fragilità cutanea, discromia cutanea, ulcere cutanee, dermatite esfoliativa, secchezza cutanea, milii, eruzione maculo-papulare, eruzione papulare, cicatrici, iperpigmentazione cutanea, lesioni cutanee, noduli cutanei, orticaria                     |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Sudore freddo, dermatite, anomala distribuzione dei peli, aumento della tendenza alla formazione di lividi, cheloidi, sudori notturni, eruzioni da fotosensibilità, eruzioni maculari, eruzioni squamose, croste, cicatrici doloranti, vitiligine.                          |
| <u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Comune:</i>                                                           | Dolore dorsale, dolore agli arti                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Contratture alle articolazioni, diminuzione della motilità articolare, dolore toracico muscoloscheletrico, fascite plantare                                                                                                                                                 |
| <u>Patologie renali e urinarie</u>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Ritenzione urinaria                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>             |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Ginecomastia                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <u>Patologie congenite, familiari e genetiche</u>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Non comune:</i>                                                       | Nevo pigmentato                                                                                                                                                                                                                                                             |



|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Molto comune:</i>                                                            | Piressia                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Brividi/rigidità, stanchezza                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Sensazione di calore, eritema al sito di iniezione, letargia, malessere, edema periferico, dolore, edema molle, intolleranza termica, senso di debolezza                                                                            |
| <u>Esami diagnostici</u>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Diminuzione del peso, aumento della temperatura corporea                                                                                                                                                                            |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Diminuzione dell'albumina ematica, aumento del cloruro ematico, aumento dell'urea ematica, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione della saturazione dell'ossigeno, diminuzione delle proteine totali |
| <u>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</u>                  |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Comune:</i>                                                                  | Dolore post-intervento, abrasioni                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Non comune:</i>                                                              | Vescicole, emorragia post-intervento                                                                                                                                                                                                |

\* vedere la sezione c.

#### c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tra gli eventi indesiderati gravi (SAE) verificatisi nel gruppo trattato con PDT a base di PhotoBarr + OM, 44 (23,1%) erano considerati associati al trattamento. La reazione indesiderata grave (SAR) associata al trattamento segnalata più frequentemente era la disidratazione (4%), verificatasi in 5 pazienti. La maggior parte dei SAE erano disturbi gastrointestinali (8% - 11 pazienti), in particolare nausea (3% - 4 pazienti), vomito (3% - 4 pazienti) e dolore all'addome superiore (2% - 2 pazienti), manifestatosi in due pazienti.

La maggior parte degli episodi di stenosi esofagea associati al trattamento (comprendenti restringimento e costrizione dell'esofago) riportati nel gruppo trattato con PDT a base di PhotoBarr + OM, erano di intensità da leggera a moderata (92%). Tutte le incidenze delle stenosi erano ritenute associate al trattamento; l'1% era considerato di natura grave.

Durante il primo ciclo di trattamento è stata riscontrata una frequenza della stenosi esofagea del 12%. Il tasso di occorrenza aumentava fino al 32% dopo la somministrazione del secondo ciclo di terapia (in particolare nelle zone in cui il secondo trattamento si sovrapponeva al primo), raggiungendo il 10% nei soggetti che venivano sottoposti a un terzo ciclo di trattamento. La maggior parte di tali eventi era di intensità da leggera a moderata e poteva essere risolta mediante 1 o 2 dilatazioni. L'8% era di intensità grave e richiedeva dilatazioni multiple (da 6 a >10). La formazione di stenosi esofagea non può essere ridotta né eliminata mediante l'impiego di steroidi.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### *PhotoBarr*

Non esistono informazioni relative a casi di sovradosaggio di PhotoBarr. La dose raccomandata di 2 mg/kg è stata somministrata in due volte a due giorni di distanza (10 pazienti), invece della monosomministrazione raccomandata, e in tre volte nell'arco di due settimane (1 paziente), senza alcuna segnalazione di reazioni indesiderate significative. Gli effetti di un sovradosaggio sulla durata della fotosensibilità non sono noti. In caso di sovradosaggio di PhotoBarr, non bisogna eseguire la laserterapia. In caso di sovradosaggio, il paziente dovrà tenere gli occhi e la cute al riparo dalla luce solare diretta o dalle luci da interno troppo vive per 90 giorni. Terminato tale periodo, il paziente dovrà testare la fotosensibilità residua (vedere il paragrafo 4.4). Il porfimer sodico non è dializzabile.

##### *Radiazioni laser*

Sono state somministrate ad alcuni pazienti affetti da tumori endobronchiali superficiali dosi di radiazioni laser due o tre volte più elevate di quella raccomandata. In un paziente si è verificato un episodio di dispnea potenzialmente letale, mentre gli altri non hanno presentato complicazioni significative. È presumibile che il sovradosaggio di radiazioni provochi un aumento dei sintomi e dei danni ai tessuti normali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sensibilizzanti utilizzati nella terapia fotodinamica/radioterapia, codice ATC: L01XD01

#### Meccanismo d'azione

Il porfimer sodico è una miscela di unità di porfirina, legate tra loro in catene da due a otto unità. L'azione citotossica del porfimer sodico è innescata dalla luce e dall'ossigeno. La terapia fotodinamica con PhotoBarr è una procedura in 2 fasi. La prima fase consiste nell'iniezione endovenosa di PhotoBarr. La clearance relativa a diversi tessuti si manifesta in un arco da 40 a 72 ore, anche se i tumori, la cute e gli organi del sistema reticoloendoteliale (compresi fegato e milza) trattengono il porfimer sodico per un periodo maggiore. L'applicazione alla zona target di radiazioni laser dotate di una lunghezza d'onda di 630 nm costituisce la seconda fase della terapia. La selettività del tumore e del tessuto displastico rispetto al trattamento può essere dovuta in parte alla ritenzione selettiva del porfimer sodico, ma principalmente all'assorbimento selettivo delle radiazioni. I danni cellulari provocati dalla PDT con il porfimer sodico sono una conseguenza della propagazione delle reazioni dei radicali liberi. L'attivazione dei radicali può avvenire dopo l'assorbimento delle radiazioni da parte del porfimer sodico, che provoca uno stato di eccitazione della porfirina. Il trasferimento dello spin dal porfimer sodico all'ossigeno molecolare può quindi generare ossigeno singoletto. Le successive reazioni dei radicali liberi possono provocare la formazione di radicali superossidi e idrossili. La distruzione delle cellule tumorali avviene inoltre grazie alla necrosi ischemica dovuta all'occlusione vascolare mediata in parte dal rilascio di tromboplastina A<sub>2</sub>. Il trattamento laser non provoca un effetto termico, bensì fotochimico. La reazione necrotica e la risposta infiammatoria a esso associate si sviluppano nell'arco di diversi giorni.

#### Efficacia clinica

In una sperimentazione clinica controllata, si confrontava un gruppo di pazienti sottoposto a PDT con PhotoBarr + OM (omeprazolo), con un gruppo di pazienti (n=183) sottoposto a monoterapia con OM (n=70). Per essere idonei allo studio, i pazienti dovevano presentare HGD dell'esofago di Barrett (BO) confermata mediante biopsia. I pazienti venivano esclusi dallo studio in caso di presenza di cancro esofageo invasivo, di anamnesi di cancro diverso da tumore cutaneo non-melanoma, oppure in caso di precedente PDT all'esofago. Altri criteri di esclusione erano pazienti con controindicazioni alla terapia a base di omeprazolo.

Ai pazienti assegnati in modalità random al gruppo PDT, veniva somministrato PhotoBarr in dose di 2 mg/kg di peso corporeo mediante un'iniezione endovenosa lenta di una durata da 3 a 5 minuti. Dopo l'iniezione di PhotoBarr, il paziente veniva sottoposto a uno o 2 trattamenti laser. La prima seduta di laserterapia si svolgeva da 40 a 50 ore dopo l'iniezione; la seconda seduta, ove indicata, si svolgeva da 96 a 120 ore dopo l'iniezione. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg, due volte al giorno) iniziava almeno 2 giorni prima dell'iniezione di PhotoBarr. Ai pazienti assegnati in modalità random al gruppo OM in monoterapia, veniva somministrato omeprazolo per via orale in dose da 20 mg, 2 volte al giorno, per tutta la durata dello studio.

I pazienti venivano sottoposti a follow-up ogni 3 mesi, finché la biopsia endoscopica di follow-up trimestrale non presentava per 4 volte consecutive un risultato negativo in relazione all'HGD; quindi venivano sottoposti a follow-up biennale, finché l'ultimo paziente arruolato non aveva completato un minimo di 24 mesi di esami di follow-up dal momento della randomizzazione.

La PDT con PhotoBarr + OM risultava efficace nell'eliminazione dell'HGD nei pazienti con BO. All'analisi finale, eseguita dopo un minimo di 24 mesi di follow-up, una percentuale statisticamente significativa di pazienti (il 77%) appartenenti al gruppo PDT con PhotoBarr + OM presentava l'ablazione completa dell'HGD, rispetto al 39% dei pazienti appartenenti al gruppo OM in monoterapia (p<0,0001). Il 52% dei pazienti nel gruppo PDT + OM mostrava un normale epitelio

squamocellulare, mentre il 59% mostrava assenza di displasia, rispetto al 7% e al 14% dei pazienti nel gruppo OM in monoterapia ( $p < 0,0001$ ). Tali risultati confermano quelli osservati dopo un minimo di 6 mesi di follow-up, che mostravano l'ablazione dell'HGD nel 72% dei pazienti del gruppo PDT con PhotoBarr + OM, rispetto al 31% nel gruppo OM in monoterapia. Il 41% dei pazienti presentava un normale epitelio squamocellulare e il 49% mostrava assenza di displasia.

Al termine del follow-up minimo di 2 anni, nel gruppo PDT con PhotoBarr + OM il 13% dei pazienti aveva sviluppato un cancro, rispetto al 28% nel gruppo OM in monoterapia nella popolazione ITT (intent-to-treat). Nel gruppo PDT con PhotoBarr + OM la proporzione di pazienti che sviluppava un cancro era statisticamente inferiore a quella del gruppo OM in monoterapia ( $p = 0,0060$ ). Le curve di sopravvivenza indicavano che i pazienti del gruppo PDT con PhotoBarr + OM presentavano l'83% di possibilità di guarire dal cancro al termine dell'intero periodo di follow-up, rispetto al 53% di possibilità presentato dai pazienti del gruppo OM in monoterapia. Il confronto tra le curve di sopravvivenza presentate dai due bracci di trattamento, eseguito mediante il "log rank test" (test dei ranghi logaritmici), mostrava una differenza statisticamente significativa tra le curve dei due gruppi nella popolazione ITT ( $p = 0,0014$ ), indicante un ritardo significativo nello sviluppo del cancro.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del porfimer sodico è stata studiata su 12 pazienti affetti da tumore endobronchiale e su 23 volontari sani (11 uomini e 12 donne), ai quali venivano somministrati 2 mg/kg del porfimer sodico mediante iniezione endovenosa lenta. I campioni plasmatici venivano raccolti nei 56 giorni (nei pazienti) o 36 giorni (per i volontari) successivi all'iniezione.

Nei pazienti, il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) era di 79,6 µg/ml (CV 61%, range 39-222), mentre nei volontari il  $C_{max}$  era di 40 µg/ml e la  $AUC_{inf}$  era di 2400 µg/ora/ml.

### Distribuzione

Il binding *in vitro* del porfimer sodico con le proteine sieriche umane è del 90% circa ed è indipendente dalla concentrazione tra 20 e 100 µg/ml.

### Eliminazione

La clearance del porfimer sodico dall'organismo è lenta, con una  $CL_T$  media di 0,859 ml/ora/kg (CV 53%) nei pazienti.

Il decadimento sierico era biesponenziale, con una fase di distribuzione lenta e una fase di eliminazione molto lunga, che iniziava circa 24 ore dopo l'iniezione. L'emivita di eliminazione media ( $t_{1/2}$ ) era di 21,5 giorni (CV 26%, range 264-672) nei pazienti e di 17 giorni nei volontari.

### Popolazioni specifiche

L'influenza dell'insufficienza renale e di quella epatica sull'esposizione al porfimer sodico non è stata valutata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Il sesso del paziente non influenzava in alcun modo i parametri farmacocinetici, eccetto per quanto riguarda il  $t_{max}$ , che era di 1,5 ore circa per le donne e di 0,17 ore per gli uomini. Al momento prestabilito per la fotoattivazione (da 40 a 50 ore dopo l'iniezione), il profilo farmacocinetico del porfimer sodico negli uomini e nelle donne era molto simile.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il porfimer sodico non è risultato mutagenico ai test standard di genotossicità in assenza di luce. In seguito alla fotoattivazione, in alcuni test *in vitro*, il porfimer sodico si rivelava mutagenico.

Gli studi di tossicologia riproduttiva non erano sufficienti a confermare la sicurezza del porfimer sodico durante la gravidanza, poiché non è stata eseguita la fotoattivazione. Nei suddetti studi, in ratti e conigli si presentavano casi di fetotossicità, ma non di teratogenicità, esclusivamente alle dosi

endovenose valutate ( $\geq 4$  mg/kg) e a una frequenza (giornaliera) maggiore di quella indicata per l'uso clinico.

Studi preclinici indicano che l'escrezione dei componenti del porfimer sodico avviene principalmente per via fecale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido cloridrico (per la correzione del pH)  
Idrossido di sodio (per la correzione del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

*Polvere:* 3 anni

*Dopo la ricostituzione:* utilizzare immediatamente (entro 3 ore).

Dopo la ricostituzione, PhotoBarr deve essere utilizzato immediatamente (entro 3 ore) e tenuto al riparo dalla luce. È stato dimostrato che, una volta aperto, il prodotto rimane chimicamente e fisicamente stabile per 3 ore a 23 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso di utilizzo non immediato, il periodo e le condizioni di conservazione del prodotto aperto prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'operatore.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.  
Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.  
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno in modo da tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

75 mg di polvere in flaconcino (vetro tipo I, capacità 40 ml) con tappo di butile grigio.  
Formato della confezione: 1 flaconcino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### *Ricostituzione*

PhotoBarr 75 mg in flaconcino deve essere ricostituito con una soluzione iniettabile di glucosio al 5% da 31,8 ml, con una concentrazione finale di porfimer sodico di 2,5 mg/ml nella soluzione iniettabile.

Non utilizzare altri diluenti. Non miscelare PhotoBarr con altri medicinali nella stessa soluzione. Si devono ricostituire un numero di fiale di PhotoBarr sufficiente a fornire al paziente una dose di 2 mg/kg. Per la maggior parte dei pazienti (fino a 75 kg) saranno sufficienti due flaconcini di PhotoBarr 75 mg. Sarà necessario un flaconcino di PhotoBarr da 15 mg ogni 7,5 kg di peso corporeo supplementari.

#### *Fuoriuscite e smaltimento*

Le fuoriuscite di PhotoBarr devono essere raccolte con un panno umido. Evitare il contatto con la cute e con gli occhi a causa delle possibili reazioni di fotosensibilità dovute all'esposizione alla luce; si raccomanda di indossare guanti di gomma e occhiali protettivi.

PhotoBarr è un prodotto esclusivamente monouso e la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### *Esposizione accidentale*

PhotoBarr non è un irritante primario né per gli occhi, né per la cute. Tuttavia, in considerazione del suo potenziale di induzione di fotosensibilità, PhotoBarr può irritare gli occhi e/o la cute in presenza di forte luce. È importante evitare il contatto con gli occhi e con la cute durante la preparazione e/o la somministrazione. Come nel caso del sovradosaggio terapeutico, i soggetti che incorrono in una sovraesposizione accidentale devono proteggersi dalla luce forte.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/272/002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 marzo 2004  
Data dell'ultimo rinnovo: 4 marzo 2009

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Tutte le informazioni su questo medicinale si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Axcan Pharma SAS  
Route de Bû  
78550 Houdan  
Francia

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Il TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO concorderà i particolari dei materiali educativi con le Autorità nazionali competenti per assicurare che tutti gli operatori sanitari che intendono prescrivere e/o dispensare PhotoBarr siano dotati di quanto segue:

- Guida alla prescrizione
- Kit di diapositive per i prescrittori
- Guida di somministrazione/monitoraggio per gli operatori sanitari
- Scheda di allerta per il paziente
- Guida per il paziente

I seguenti *elementi chiave* devono essere inclusi nel materiale educativo:

Guida alla prescrizione e kit di diapositive per i prescrittori

- Il materiale educativo mira ad aiutare i medici ad ottimizzare il profilo rischi-benefici del trattamento con porfimer.
- I pazienti NON devono essere trattati con porfimer se:
  - o presentano malattia epatica grave
  - o presentano fistole tracheali o bronco-esofagee
  - o presentano sospetta erosione di vasi ematici principali.
- esercitata Occorre prestare cautela nei pazienti con malattia epatica moderata
- Prima di iniziare la terapia:
  - o i pazienti devono essere sottoposti a screening per valutare la tipologia cutanea
  - o i pazienti devono essere consci della lunga emivita del porfimer e del fatto che tale composto viene attivato dalla luce
  - o i pazienti devono evitare l'esposizione alla luce per 60-90 giorni dopo il trattamento
  - o tutti i pazienti devono essere avvertiti del fatto che i filtri per raggi UV non bloccano in maniera efficace la luce visibile che attiva il porfimer
  - o i pazienti devono essere consci dei potenziali fattori di rischio (fototipo cutaneo e insufficienza epatica)

- o comunicare ai pazienti l'importanza di consultare il medico in caso di insorgenza di segni o sintomi che indicano fotosensibilità durante o dopo la terapia con porfimer.

#### Guida di somministrazione/monitoraggio per gli operatori sanitari

- È importante seguire esattamente e correttamente le fasi di ricostituzione e di somministrazione del porfimer
- È importante avere il dosaggio luminoso giusto e la regolazione appropriata per il laser
- Eventuali prodotti residui o materiali di scarto devono essere smaltiti conformemente alle normative locali
- Gli operatori sanitari devono essere al corrente degli effetti secondari che possono verificarsi durante o poco dopo il trattamento, e della maniera di trattare tali effetti
- I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di effetti secondari a lungo termine, in particolare della fotosensibilità, e della necessità di rivolgersi al medico se tali effetti si verificano
- Prendere nota della tipologia cutanea del paziente e della data dell'iniezione sulla scheda di allerta per il paziente.

#### Scheda di allerta per il paziente

- Il paziente deve mostrare questa scheda a qualsiasi medico che lo abbia in cura
- Considerare che:
  - o PhotoBarr rimane nell'organismo per 60-90 giorni dopo l'iniezione
  - o PhotoBarr è attivato dalla luce visibile
  - o sussiste un rischio maggiore di fotosensibilità (sensibilità alla luce)
  - o nella maggior parte dei casi si verifica rossore e fastidio alla pelle esposta, ma sono anche possibili casi di fotosensibilità grave
  - o i filtri solari in commercio non sono efficaci contro la fotosensibilizzazione
  - o la fotosensibilità può essere evitata solo evitando l'esposizione al sole per 90 giorni dopo l'iniezione con PhotoBarr
- I pazienti con grave malattia epatica (ad es. cirrosi) non devono essere trattati con PhotoBarr
- I pazienti devono essere sottoposti a screening per accertarne la tipologia cutanea
- Nella scheda vi è una parte dove il medico noterà la tipologia cutanea e la data dell'iniezione.

#### Guida per il paziente

- Breve panoramica e introduzione all'esofago di Barrett e alla displasia grave
- Informazioni sulla terapia fotodinamica
- I pazienti devono informare il medico **prima** di iniziare il trattamento se soffrono di malattia epatica grave
- Considerare che:
  - o PhotoBarr rimane nell'organismo per 60-90 giorni dopo l'iniezione
  - o PhotoBarr è attivato dalla luce visibile
  - o sussiste un rischio maggiore di fotosensibilità (sensibilità alla luce)
  - o nella maggior parte dei casi si verifica rossore e fastidio alla pelle esposta, ma sono anche possibili casi di fotosensibilità grave
  - o i filtri solari in commercio non sono efficaci contro la fotosensibilizzazione
- La fotosensibilità può essere evitata solo evitando l'esposizione al sole per 90 giorni dopo l'iniezione con PhotoBarr
- È importante che i pazienti informino il medico se si espongono alla luce del sole dopo aver ricevuto il trattamento con PhotoBarr
- I pazienti devono essere avvertiti della possibilità dell'insorgenza di un certo numero di effetti indesiderati.



- **ALTRE CONDIZIONI**

*Piano di gestione del rischio (RMP)*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 2 del Piano di gestione del rischio (RMP) incluso nel Modulo 1.8.2. della domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo alla Linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", l'RPM aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMA.

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**Cartone – 15 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PhotoBarr 15 mg polvere per soluzione iniettabile  
Porfimer sodico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un flaconcino contiene 15 mg di porfimer sodico. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 2,5 mg/ml di porfimer sodico.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acido cloridrico, idrossido di sodio (per la correzione del pH).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile.  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.  
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno in modo da tenerlo al riparo dalla luce.  
Dopo la ricostituzione, tenere al riparo dalla luce e utilizzare entro 3 ore.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE**

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------|

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

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)<br/>ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

EU/1/04/272/001

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Flaconcino 15 mg - 7 ml**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

PhotoBarr 15 mg polvere per soluzione iniettabile  
Porfimer sodico  
Per uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

15 mg

**6. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**Cartone – 75 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PhotoBarr 75 mg polvere per soluzione iniettabile  
Porfimer sodico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un flaconcino contiene 75 mg di porfimer sodico. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 2,5 mg di porfimer sodico.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acido cloridrico, idrossido di sodio (per la correzione del pH).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile.  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.  
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno in modo da tenerlo al riparo dalla luce.  
Dopo la ricostituzione, tenere al riparo dalla luce e utilizzare immediatamente entro 3 ore.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)<br/>ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

EU/1/04/272/002

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Medicinale non più autorizzato



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Flaconcino 75 mg - 40 ml**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

PhotoBarr 75 mg polvere per soluzione iniettabile  
Porfimer sodico  
Per uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

75 mg

**6. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **PhotoBarr 15 mg polvere per soluzione iniettabile** Porfimer sodico

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è PhotoBarr e a che cosa serve
2. Prima di usare PhotoBarr
3. Come usare PhotoBarr
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PhotoBarr
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È PHOTOBARR E A CHE COSA SERVE**

PhotoBarr è un medicinale fotoattivabile utilizzato in un tipo di trattamento definito terapia fotodinamica (PDT) in combinazione con una luce laser rossa-fredda. Il PDT è un trattamento destinato a colpire in maniera specifica le cellule anomale.

PhotoBarr viene utilizzato per l'eliminazione della displasia (cellule con alterazioni atipiche che aumentano il rischio di sviluppare il cancro) grave nei pazienti affetti da esofago di Barrett.

#### **2. PRIMA DI USARE PHOTOBARR**

##### **Non usi PhotoBarr**

- se è allergico (ipersensibile) al porfimer sodico, ad altre porfirine o ad uno qualsiasi degli eccipienti di PhotoBarr (elencati nel paragrafo 6 'Cosa contiene PhotoBarr')
- se è affetto da porfuria
- se ha un'apertura (fistola) tra l'esofago e le vie aeree
- se soffre di varici alle vene esofagee o erosione di altri vasi ematici principali
- se ha ulcere dell'esofago
- se ha gravi problemi epatici (del fegato) o renali

##### **Faccia particolare attenzione con PhotoBarr**

Informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni si applica al suo caso:

- se sta assumendo altri medicinali (vedere di seguito)
- se ha problemi epatici o renali
- se presenta un'anamnesi (storia clinica) familiare di cataratta
- se ha 75 anni o più di 75 anni
- se soffre o ha sofferto di malattie cardiache o polmonari.

PhotoBarr non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di esperienza con il farmaco.

### **Uso con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta usando o ha recentemente usato qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Alcuni medicinali possono aumentare il rischio di reazioni di fotosensibilità, come ad esempio antibiotici o farmaci antidiabetici.

### **Uso di PhotoBarr con cibi e bevande**

L'applicazione di radiazioni laser induce difficoltà di deglutizione (dolore, nausea e vomito). Pertanto, per alcuni giorni (in alcuni casi fino a 4 settimane) dovrà consumare solo cibi liquidi.

Se le risulta impossibile mangiare o bere o se non riesce ad arrestare il vomito, torni in clinica per una visita medica.

### **Gravidanza e allattamento**

PhotoBarr non deve essere utilizzato durante la gravidanza, eccetto in caso di assoluta necessità. Durante e fino a 90 giorni dopo la somministrazione di PhotoBarr, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo anticoncezionale adeguato.

L'allattamento al seno deve essere interrotto prima di usare PhotoBarr.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Durante la laserterapia, potrebbero esserle somministrati dei sedativi. In tal caso, dovrà evitare qualsiasi attività che richieda attenzione o concentrazione, come la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

## **3. COME USARE PHOTOBARR**

### **Come funziona la terapia fotodinamica (PDT)?**

Un ciclo di terapia fotodinamica (PDT) consiste in un'iniezione di PhotoBarr, più una o due applicazioni di radiazioni laser. Per aumentare la sua percentuale di risposta, potranno essere necessari fino a tre cicli di PDT, a distanza di almeno 90 giorni.

*Iniezione di PhotoBarr:* sarà sottoposto a un'iniezione endovenosa di PhotoBarr (2 mg per kg di peso corporeo) da 40 a 50 ore prima del trattamento laser. La soluzione bruno-rossastra le sarà iniettata lentamente, nell'arco di 3-5 minuti, in una vena.

*Trattamento laser:* il medico le applicherà la luce laser rossa (laser freddo) sulla zona interessata utilizzando un endoscopio (un dispositivo utilizzato per guardare all'interno di alcune parti del corpo). Potrà essere sottoposto a un secondo trattamento laser da 96 a 120 ore dopo l'iniezione iniziale di PhotoBarr. Le sarà somministrato un sedativo con un anestetico locale per minimizzare il fastidio.

### **Se salta una seduta di trattamento laser**

Perché la terapia funzioni, sono necessari sia il medicinale, sia le radiazioni laser. Se si renderà conto di avere saltato la seduta per il trattamento laser, contatti immediatamente il suo medico. Quest'ultimo deciderà come procedere col trattamento.

### **Come prevenire le reazioni di fotosensibilità**

Le reazioni di fotosensibilità sono effetti indesiderati molto comuni di PhotoBarr (che interessano più di 2 pazienti su 3). Consistono principalmente in manifestazioni simili a scottature solari, lieve arrossamento della cute esposta, solitamente del viso e delle mani. Per **90 giorni** dopo l'iniezione di PhotoBarr dovrà osservare alcune precauzioni per evitare l'esposizione della cute e degli occhi alla luce. Se soffre di problemi epatici questo periodo potrebbe essere più lungo.

Poiché PhotoBarr è attivato dai raggi rossi della luce, le protezioni solari contro i raggi UV (ultravioletti) non saranno efficaci contro le reazioni di fotosensibilità.

*Luce solare diretta:*

prima di recarsi all'appuntamento per la somministrazione di PhotoBarr, verifichi che tende e avvolgibili siano in grado di ombreggiare adeguatamente il suo appartamento. Se esce durante le ore del giorno (anche durante i giorni nuvolosi e durante gli spostamenti con mezzi di trasporto), adotti le seguenti precauzioni:

- si copra il più possibile, proteggendo la pelle con magliette a maniche lunghe, pantaloni, calzini, scarpe, guanti e un cappello a tesa larga.
- Si protegga gli occhi indossando occhiali da sole scuri.
- Quando si reca all'appuntamento per la somministrazione, si ricordi di portare con sé abiti che la proteggano e occhiali da sole, poiché la fotosensibilità di svilupperà appena praticata l'iniezione.

#### *Luce da interno:*

eviti l'esposizione diretta a luci da interno troppo vive, comprese lampade da dentista, lampade da sala operatoria, lampadine a distanza ravvicinata prive di schermatura o luci al neon.

Tuttavia, per accelerare il naturale processo di inattivazione del medicinale presente nell'organismo, è bene esporre la cute a livelli normali di luce da interno. Non è necessario che la stanza sia priva di luce.

#### **Test di fotosensibilità cutanea**

Circa 90 giorni dopo l'iniezione di PhotoBarr dovrà testare la sensibilità della cute come segue: ritagli un foro di 5 centimetri in un sacchetto di carta che stenderà sulla mano o sul gomito (non sul viso).

Esponga una piccola zona della cute alla luce solare per 10 minuti.

Verifichi se dopo un giorno la zona esposta presenta segni rossi, tracce di gonfiore o vesciche.

- Se sulla zona esposta non sarà comparsa nessuna di queste manifestazioni, potrà riprendere gradualmente le sue normali attività fuori casa, limitando l'esposizione al sole durante la fascia oraria intorno a mezzogiorno.
- Se invece rileverà una delle suddette reazioni, continui a proteggersi dalla luce troppo viva per altre 2 settimane, quindi ripeta il test cutaneo.

Se deve partire per una vacanza in una regione caratterizzata da un clima più soleggiato, si ricordi di ripetere il test cutaneo, in particolare se alcune zone della cute non sono state mai esposte alla luce solare dal momento del trattamento con PhotoBarr.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, PhotoBarr può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tutti i pazienti ai quali verrà somministrato PhotoBarr saranno fotosensibili (sensibili alla luce) e dovranno osservare delle precauzioni per evitare il contatto diretto con la luce solare e con luci da interno troppo vive (vedere sopra *'Come prevenire le reazioni di fotosensibilità'*).

Informi **immediatamente** il medico:

- se nota cambiamenti nella vista. In tal caso, deve recarsi dall'oculista;
- se non è in grado di deglutire per nulla o se si verificano episodi ricorrenti di vomito.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con determinate frequenze, definite nel modo seguente:

|               |                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|
| Molto comuni: | Interessano più di 1 paziente su 10                                  |
| Comuni:       | Interessano da 1 a 10 pazienti su 100                                |
| Non comuni:   | Interessano da 1 a 10 pazienti su 1000                               |
| Rari:         | Interessano da 1 a 10 pazienti su 10.000                             |
| Molto rari:   | Interessano meno di 1 paziente su 10.000                             |
| Non noti:     | La frequenza non può essere valutata a partire dai dati disponibili. |

#### **Effetti indesiderati molto comuni**

- Febbre
- reazioni di fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 3)
- vomito, nausea
- senso di oppressione all'esofago, difficoltà di deglutizione che può provocare dolore
- stitichezza, disidratazione

#### **Effetti indesiderati comuni**

- mal di schiena, dolore a braccia e gambe, dolore dovuto al trattamento
- mal di testa, nervosismo, sensazione di formicolio, disturbi del sonno
- rigidità addominale, mal di stomaco, emissione di sangue con il vomito
- disturbi all'esofago come ulcere, irritazione o senso di costrizione
- feci non formate, feci scure come il catrame, mal di gola, singhiozzo, eruttazioni
- presenza di liquido nel torace, dolore toracico, aumento della frequenza cardiaca, fiato corto, tremori dovuti alla febbre alta, brividi
- perdita di peso, diminuzione dell'appetito, stanchezza, perdita del senso del gusto
- ulcere della cute, eruzione cutanea, prurito, orticaria, alterazione del colore della pelle, escoriazioni, cicatrici, tessuto anomalo, noduli cutanei, cisti minuscole sulla cute, pelle secca e fragile.

#### **Effetti indesiderati non comuni**

- difficoltà respiratorie, diminuzione del livello di ossigeno, soffocamento, gonfiore delle vie aeree, presenza di liquido nelle vie aeree, fiato corto durante l'attività fisica, sibilo, infezioni sinusali, tosse con produzione di muco, emissione di sangue con colpi di tosse, congestione nasale
- infezione polmonare, infezioni sinusali
- dolore toracico o attacco cardiaco, pressione arteriosa elevata o bassa, fastidio al torace.
- risultati anomali delle analisi del sangue, compreso l'aumento del numero di globuli bianchi, bassi livelli di potassio
- sanguinamento, perdita di sangue, aumento della tendenza alla formazione di lividi
- sviluppo eccessivo del seno negli uomini, incapacità a urinare, intolleranza termica, sudori freddi, sudori notturni
- gonfiore generalizzato, dolore generalizzato, dolore toracico muscolo-scheletrico, rigidità delle articolazioni, infiammazione del tallone
- tremori, irrequietezza, capogiro, torpore, vampate, senso di debolezza, malessere
- perdita dell'udito, rumori alle orecchie, gonfiore degli occhi, dolore oculare
- eruzione cutanea, arrossamento del sito di iniezione, infezioni fungine alle unghie, infezioni cutanee, vesciche, prurito, cheloidi, cicatrici doloranti, croste, presenza di nei cutanei, anomala crescita dei peli.

#### **Frequenza degli effetti collaterali ignota**

- infezione polmonare
- numero ridotto di globuli rossi nel sangue
- cataratta
- lesione intestinale, apertura anormale tra la trachea e l'esofago
- reazione allergica
- coaguli di sangue nei vasi, blocco delle arterie, infiammazione di una vena

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE PHOTOBARR**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Non utilizzare PhotoBarr dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.  
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno in modo da tenerlo al riparo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, la soluzione di PhotoBarr deve essere tenuta al riparo dalla luce e utilizzata immediatamente (entro 3 ore). È stata dimostrata una stabilità d'uso chimica e fisica di 3 ore a 23 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, tempo e condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nell'ambito di responsabilità dell'utilizzatore.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene PhotoBarr**

- Il principio attivo è il porfimer sodico. Ogni flaconcino contiene 15 mg di porfimer sodico. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 2,5 mg di porfimer sodico.
- Gli eccipienti sono acido cloridrico e/o idrossido di sodio (per la correzione del pH).

### **Descrizione dell'aspetto di PhotoBarr e contenuto della confezione**

PhotoBarr è una polvere bruno-rossastra per soluzione iniettabile.

Il prodotto è disponibile in confezioni da un flaconcino monouso.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

### **Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Per qualsiasi informazione su questo medicinale, si prega di contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **PhotoBarr 75 mg polvere per soluzione iniettabile** Porfimer sodico

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è PhotoBarr e a che cosa serve
2. Prima di usare PhotoBarr
3. Come usare PhotoBarr
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PhotoBarr
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È PHOTOBARR E A CHE COSA SERVE**

PhotoBarr è un medicinale fotoattivabile utilizzato in un tipo di trattamento definito terapia fotodinamica (PDT) in combinazione con una luce laser rossa fredda. Il PDT è un trattamento destinato a colpire in maniera specifica le cellule anomale.

PhotoBarr viene utilizzato per l'eliminazione della displasia (cellule con alterazioni atipiche che aumentano il rischio di sviluppare il cancro) grave nei pazienti affetti da esofago di Barrett.

#### **2. PRIMA DI USARE PHOTOBARR**

##### **Non usi PhotoBarr**

- se è allergico (ipersensibile) al porfimer sodico, ad altre porfirine o ad uno qualsiasi degli eccipienti di PhotoBarr (elencati nel paragrafo 6 'Cosa contiene PhotoBarr')
- se è affetto da porfiria
- se ha un'apertura (fistola) tra l'esofago e le vie aeree
- se soffre di varici alle vene esofagee o erosione di altri vasi ematici principali
- se ha ulcere dell'esofago
- se ha gravi problemi epatici (del fegato) o renali

##### **Faccia particolare attenzione con PhotoBarr**

Informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni si applica al suo caso:

- se sta assumendo altri medicinali
- se ha problemi epatici o renali
- se presenta un'anamnesi (storia clinica) familiare di cataratta
- se ha 75 anni o più di 75 anni
- se soffre o ha sofferto di malattie cardiache o polmonari.

PhotoBarr non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di esperienza con il farmaco.

##### **Uso con altri medicinali**



Informi il medico o il farmacista se sta usando o ha recentemente usato qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Alcuni medicinali possono aumentare il rischio di reazioni di fotosensibilità, come ad esempio antibiotici e/o prodotti per diabetici.

#### **Uso di PhotoBarr con cibi e bevande**

L'applicazione di radiazioni laser induce difficoltà di deglutizione (dolore, nausea e vomito). Pertanto, per alcuni giorni (in alcuni casi fino a 4 settimane) dovrà consumare solo cibi liquidi.

Se le risulta impossibile mangiare o bere o se non riesce ad arrestare il vomito, torni in clinica per una visita medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

PhotoBarr non deve essere utilizzato durante la gravidanza, eccetto in caso di assoluta necessità. Durante e fino a 90 giorni dopo la somministrazione di PhotoBarr, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo anticoncezionale adeguato.

L'allattamento al seno deve essere interrotto prima del trattamento con PhotoBarr.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Durante la laserterapia, potrebbero esserle somministrati dei sedativi. In tal caso, dovrà evitare qualsiasi attività che richieda attenzione o concentrazione, come la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

### **3. COME USARE PHOTOBARR**

#### **Come funziona la terapia fotodinamica (PDT)?**

Un ciclo di terapia fotodinamica (PDT) consiste in un'iniezione di PhotoBarr, più una o due applicazioni di radiazioni laser. Per aumentare la sua percentuale di risposta, potranno essere necessari fino a tre cicli di PDT, a distanza di almeno 90 giorni.

*Iniezione di PhotoBarr:* sarà sottoposto a un'iniezione endovenosa di PhotoBarr (2 mg per kg di peso corporeo) da 40 a 50 ore prima del trattamento laser. La soluzione bruno-rossastra le sarà iniettata lentamente, nell'arco di 3-5 minuti, in una vena.

*Trattamento laser:* il medico le applicherà la luce laser rossa (laser freddo) sulla zona interessata utilizzando un endoscopio (un dispositivo utilizzato per guardare all'interno di alcune parti del corpo). Potrà essere sottoposto a un secondo trattamento laser da 96 a 120 ore dopo l'iniezione iniziale di PhotoBarr. Le sarà somministrato un sedativo con un anestetico locale, in modo da minimizzare il fastidio.

#### **Se salta una seduta di trattamento laser**

Perché la terapia funzioni, sono necessari sia il medicinale, sia le radiazioni laser. Se si renderà conto di avere saltato la seduta per il trattamento laser, contatti immediatamente il suo medico. Quest'ultimo deciderà come procedere col trattamento.

#### **Come prevenire le reazioni di fotosensibilità**

Le reazioni di fotosensibilità sono effetti indesiderati molto comuni di PhotoBarr (che interessano più di 2 pazienti su 3). Consistono principalmente in manifestazioni simili a scottature solari, lieve arrossamento della cute esposta, solitamente del viso e delle mani. Per **90 giorni** dopo l'iniezione di PhotoBarr dovrà osservare alcune precauzioni per evitare l'esposizione della cute e degli occhi alla luce.

Poiché PhotoBarr è attivato dai raggi rossi della luce, le protezioni solari contro i raggi UV (ultravioletti) non saranno efficaci contro le reazioni di fotosensibilità.

#### *Luce solare diretta:*

prima di recarsi all'appuntamento per la somministrazione di PhotoBarr, verifichi che tende e avvolgibili siano in grado di ombreggiare adeguatamente il suo appartamento. Se esce durante le ore del giorno (anche durante i giorni nuvolosi e durante gli spostamenti con mezzi di trasporto), adotti le seguenti precauzioni:

- si copra il più possibile, proteggendo la pelle con magliette a maniche lunghe, pantaloni, calzini, scarpe, guanti e un cappello a tesa larga.
- Si protegga gli occhi indossando occhiali da sole scuri.
- Quando si reca all'appuntamento per la somministrazione, si ricordi di portare con sé abiti che la proteggano e occhiali da sole, poiché la fotosensibilità di svilupperà appena praticata l'iniezione.

#### *Luce da interno:*

eviti l'esposizione diretta a luci da interno troppo vive, comprese lampade da dentista, lampade da sala operatoria, lampadine a distanza ravvicinata prive di schermatura o luci al neon.

Tuttavia, per accelerare il naturale processo di inattivazione del medicinale presente nell'organismo, è bene esporre la cute a livelli normali di luce da interno. Non è necessario che la stanza sia priva di luce.

#### **Test di fotosensibilità cutanea**

Circa 90 giorni dopo l'iniezione di PhotoBarr dovrà testare la sensibilità della cute come segue: ritagli un foro di 5 centimetri in un sacchetto di carta che stenderà sulla mano o sul gomito (non sul viso).

Esponga una piccola zona della cute alla luce solare per 10 minuti.

Verifichi se dopo un giorno la zona esposta presenta segni rossi, tracce di gonfiore o vesciche.

- Se sulla zona esposta non sarà comparsa nessuna di queste manifestazioni, potrà riprendere gradualmente le sue normali attività fuori casa, limitando l'esposizione al sole durante la fascia oraria intorno a mezzogiorno.
- Se invece rileverà una delle suddette reazioni, continui a proteggersi dalla luce troppo viva per altre 2 settimane, quindi ripeta il test cutaneo.

Se deve partire per una vacanza in una regione caratterizzata da un clima più soleggiato, si ricordi di ripetere il test cutaneo, in particolare se alcune zone della cute non sono state mai esposte alla luce solare dal momento del trattamento con PhotoBarr.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, PhotoBarr può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tutti i pazienti ai quali verrà somministrato PhotoBarr saranno fotosensibili (sensibili alla luce) e dovranno osservare delle precauzioni per evitare il contatto diretto con la luce solare e con luci da interno troppo vive (vedere sopra *'Come prevenire le reazioni di fotosensibilità'*).

Informi **immediatamente** il medico:

- se nota cambiamenti nella vista. In tal caso, deve recarsi dall'oculista;
- se non è in grado di deglutire per nulla o se si verificano episodi ricorrenti di vomito.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con determinate frequenze, definite nel modo seguente:

|               |                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|
| Molto comuni: | Interessano più di 1 paziente su 10                                  |
| Comuni:       | Interessano da 1 a 10 pazienti su 100                                |
| Non comuni:   | Interessano da 1 a 10 pazienti su 1000                               |
| Rari:         | Interessano da 1 a 10 pazienti su 10.000                             |
| Molto rari:   | Interessano meno di 1 paziente su 10.000                             |
| Non noti:     | La frequenza non può essere valutata a partire dai dati disponibili. |

### **Effetti indesiderati molto comuni**

- Febbre
- reazioni di fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 3)
- vomito, nausea
- senso di oppressione all'esofago, difficoltà di deglutizione che può provocare dolore
- stitichezza, disidratazione

### **Effetti indesiderati comuni**

- mal di schiena, dolore a braccia e gambe, dolore dovuto al trattamento
- mal di testa, nervosismo, sensazione di formicolio, disturbi del sonno
- rigidità addominale, mal di stomaco, emissione di sangue con il vomito
- disturbi all'esofago come ulcere, irritazione o senso di costrizione
- feci non formate, feci scure come il catrame, mal di gola, singhiozzo, eruttazioni
- presenza di liquido nel torace, dolore toracico, aumento della frequenza cardiaca, fiato corto, tremori dovuti alla febbre alta, brividi
- perdita di peso, diminuzione dell'appetito, stanchezza, perdita del senso del gusto
- ulcere della cute, eruzione cutanea, prurito, orticaria, alterazione del colore della pelle, escoriazioni, cicatrici, tessuto anomalo, noduli cutanei, cisti minuscole sulla cute, pelle secca e fragile.

### **Effetti indesiderati non comuni**

- difficoltà respiratorie, diminuzione del livello di ossigeno, soffocamento, gonfiore delle vie aeree, presenza di liquido nelle vie aeree, fiato corto durante l'attività fisica, sibilo, infezioni sinusali, tosse con produzione di muco, emissione di sangue con colpi di tosse, congestione nasale
- infezione polmonare, infezioni sinusali
- dolore toracico o attacco cardiaco, pressione arteriosa elevata o bassa, fastidio al torace.
- risultati anomali delle analisi del sangue, compreso l'aumento del numero di globuli bianchi, bassi livelli di potassio
- sanguinamento, perdita di sangue, aumento della tendenza alla formazione di lividi
- sviluppo eccessivo del seno negli uomini, incapacità a urinare, intolleranza termica, sudori freddi, sudori notturni
- gonfiore generalizzato, dolore generalizzato, dolore toracico muscolo-scheletrico, rigidità delle articolazioni, infiammazione del tallone
- tremori, irrequietezza, capogiro, torpore, vampate, senso di debolezza, malessere
- perdita dell'udito, rumori alle orecchie, gonfiore degli occhi, dolore oculare
- eruzione cutanea, arrossamento del sito di iniezione, infezioni fungine alle unghie, infezioni cutanee, vesciche, prurito, cheloidi, cicatrici doloranti, croste, presenza di nei cutanei, anomala crescita dei peli.

### **Frequenza degli effetti collaterali ignota**

- infezione polmonare
- numero ridotto di globuli rossi nel sangue
- cataratta
- lesione intestinale, apertura anormale tra la trachea e l'esofago
- reazione allergica
- coaguli di sangue nei vasi, blocco delle arterie, infiammazione di una vena

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE PHOTOBARR**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini. Non utilizzare PhotoBarr dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno in modo da tenerlo al riparo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, la soluzione di PhotoBarr deve essere tenuta al riparo dalla luce e utilizzata immediatamente (entro 3 ore). È stata dimostrata una stabilità d'uso chimica e fisica di 3 ore a 23 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, tempo e condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nell'ambito di responsabilità dell'utilizzatore.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene PhotoBarr**

- Il principio attivo è il porfimer sodico. Ogni flaconcino contiene 75 mg di porfimer sodico.
- Gli eccipienti sono acido cloridrico e/o idrossido di sodio (per la correzione del pH).

### **Descrizione dell'aspetto di PhotoBarr e contenuto della confezione**

PhotoBarr è una polvere bruno-rossastra per soluzione iniettabile.  
Il prodotto è disponibile in confezioni da un flaconcino monouso.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

### **Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Per qualsiasi informazione su questo medicinale, si prega di contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.