

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PhotoBarr 15 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 15 mg soli sodowej porfimeru. Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 2,5 mg soli sodowej porfimeru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizowany proszek lub uformowany krążek o barwie od ciemnoczerwonej do czerwono-brązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Terapia fotodynamiczna (ang. Photodynamic Therapy, PDT) z użyciem produktu PhotoBarr jest stosowana w leczeniu dysplazji dużego stopnia (ang. High Grade Dysplasia, HGD) u pacjentów z przełykiem Barretta (ang. Barrett's Oesophagus, BO).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia fotodynamiczna z użyciem produktu leczniczego PhotoBarr może być prowadzona wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w zakresie laserowych procedur endoskopowych lub pod jego nadzorem. Ten produkt leczniczy należy podawać tylko pod warunkiem, że materiał i personel doświadczony w ocenie oraz leczeniu wstrząsu anafilaktycznego jest natychmiast dostępny.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu PhotoBarr wynosi 2 mg/kg mc.

Roztwór produktu PhotoBarr (ml) = $\frac{\text{masa ciała pacjenta (kg)} \times 2 \text{ mg/kg mc.}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x masa ciała pacjenta

Po odtworzeniu produkt PhotoBarr ma postać nieprzejrystego roztworu o barwie od ciemnoczerwonej do czerwono-brązowej.

Stosować wyłącznie roztwór niezawierający cząstek upostaciowionych ani widocznych oznak rozkładu.

Terapia fotodynamiczna z użyciem produktu PhotoBarr jest procesem dwuetapowym wymagającym podania zarówno produktu leczniczego i zastosowania naświetlenia. Jeden cykl PDT obejmuje jedno wstrzyknięcie leku oraz jedno lub dwa naświetlenia.

W przypadku utrzymującej się dysplazji dużego stopnia w celu zwiększenia odsetka odpowiedzi można przeprowadzić dodatkowe maksymalnie trzy cykle leczenia w odstępach co najmniej 90-dniowych. Należy zachować równowagę pomiędzy liczbą dodatkowych cykli leczenia a stopniem nasilenia zwężenia przełyku (patrz punkt 4.8 i punkt 5.1).

Rozwój raka miał związek z liczbą podanych sesji PDT. Pacjentom, którzy otrzymali jedną sesję PDT groziło większe ryzyko rozwoju raka, niż pacjentom, którzy otrzymali dwie lub trzy sesje PDT (odpowiednio 50%, 39% i 11%).

Sposób podawania

Informacje na temat odtworzenia leku przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Lekarze prowadzący leczenie powinni być przeszkoleni w zakresie PDT. Pierwszy etap PDT polega na powolnym wstrzyknięciu dożylnym produktu PhotoBarr, a w drugim etapie po 40-50 godzinach po podaniu produktu PhotoBarr obszar zmieniony chorobowo naświetla się światłem laserowym. Kolejne naświetlanie wiązką światła laserowego można wykonać po 96-120 godzinach po podaniu produktu.

Produkt PhotoBarr należy podawać w pojedynczym powolnym wstrzyknięciu dożylnym w ciągu 3-5 minut. W przypadku wstrzyknięcia poza światło żyły może nastąpić uszkodzenie tkanek otaczających żyły, dlatego należy zachować ostrożność i unikać wynaczynienia w miejscu wstrzyknięcia. Jeśli nastąpi wynaczynienie, obszar należy chronić przed działaniem światła przez co najmniej 90 dni. Nie wiadomo, by wstrzyknięcie innej substancji w miejscu wynaczynienia mogło przynieść korzystny efekt.

Po około 40-50 godzinach od podania produktu PhotoBarr należy zastosować naświetlanie wiązką światła za pomocą dyfuzora ze światłowodem wprowadzanym przez cewnik centralny balonu do fototerapii. Zestaw światłowodu z dyfuzorem oraz balon dobiera się w zależności od długości leczonego odcinka przełyku (Tabela 1).

Tabela 1. Zestawy światłowodu z dyfuzorem oraz balonu^a

Długość leczonej błony śluzowej w przełyku Barretta (cm)	Światłowód z dyfuzorem (cm)	Rozmiar otworu balonu (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Leczony odcinek BO powinien, w miarę możliwości, obejmować margines zdrowej tkanki o szerokości kilku milimetrów poniżej i powyżej zmienionego chorobowo odcinka.

Dawki światła

Fotoaktywacja, zależna od całkowitej dawki dostarczonego światła, umożliwia ekspozycję i leczenie wszystkich obszarów HGD na całym odcinku BO. Stosowana dawka światła wynosi 130 dżuli/cm (J/cm) na całej długości dyfuzora z balonem. Na podstawie badań przedklinicznych ustalono, że dopuszczalna intensywność światła dla balonu z dyfuzorem waha się od 175-270 mW/cm dyfuzora.

W celu obliczenia dawki światła należy zastosować poniższe równanie dozymetryczne (dla wszystkich dyfuzorów z włókien optycznych):

$$\text{Dawka światła (J/cm)} = \frac{\text{moc na wyjściu dyfuzora (W)} \times \text{czas naświetlania (s)}}{\text{długość dyfuzora (cm)}}$$

W Tabeli 2. podano ustawienia stosowane w celu podania dawki w jak najkrótszym czasie (intensywność światła 270 mW/cm) lub w przypadku wykorzystywania laserów o całkowitej mocy nie większej niż 2,5 W (intensywność światła 200 mW/cm).

Tabela 2. Moc na wyjściu włókien światłowodu i czasy naświetlania wymagane do naświetlenia wartościami 130 J/cm długości dyfuzora z użyciem balonu

Długość otworu balonu (cm)	Długość dyfuzora (cm)	Intensywność światła (mW/cm)	Wymagana moc na wyjściu dyfuzora ^a (W)	Czas naświetlania (s)	Czas naświetlania (min:s)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Wartość mierzona po zanurzeniu dyfuzora w kuwecie miernika mocy i powolnym zwiększaniu mocy lasera. Uwaga: Wymagana moc nie powinna przekraczać 1,5-krotności mocy wyjściowej lasera. Jeśli konieczna jest większa moc, należy sprawdzić system.

Do wstępnego leczenia guzków w pierwszym cyklu naświetlania przed naświetleniem z balonem lub do ponownego leczenia obszarów niedoleczonych po pierwszym cyklu stosuje się dyfuzory z krótkimi światłowodami ($\leq 2,5$ cm) i energię 50 J/cm. Podczas tego rodzaju leczenia stosuje się dyfuzor ze światłowodem bez balonu oraz światło 400 mW/cm. W tabeli 3. podano odpowiednią moc na wyjściu światłowodu i czasy naświetlania z zastosowaniem intensywności światła 400 mW/cm.

Tabela 3. Dyfuzory z krótkimi światłowodami stosowane bez balonu z energią o gęstości 50 J/cm długości dyfuzora o intensywności światła 400 mW/cm

Długość dyfuzora (cm)	Wymagana moc na wyjściu dyfuzora*(W)	Czas naświetlania (s)	Czas naświetlania (min:s)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Wartość mierzona po zanurzeniu dyfuzora w kuwecie miernika mocy i powolnym zwiększaniu mocy lasera. Uwaga: Wymagana moc nie powinna przekraczać 1,5-krotności mocy wyjściowej lasera. Jeśli konieczna jest większa moc, należy sprawdzić system.

Pierwszy cykl naświetlania

Podczas pierwszego cyklu naświetla się maksymalnie 7 cm przetyku Barretta przy użyciu balonu odpowiedniego rozmiaru i dyfuzora ze światłowodem (tabela 1.). Odcinek wybrany do pierwszego naświetlania powinien obejmować, w miarę możliwości, całą HGD oraz margines kilku milimetrów zdrowej tkanki poniżej i powyżej zmian. Guzki należy wstępnie naświetlać dawką światła 50 J/cm długości dyfuzora dyfuzorem z krótkim światłowodem ($\leq 2,5$ cm), umieszczonym dokładnie naprzeciwko guzków. Następnie stosuje się standardową, opisaną powyżej procedurę z użyciem balonu.

Ponowne cykle naświetlania

Do powtórnego naświetlania światłem laserowym niezaleczonych obszarów (tj. odcinków bez dostatecznej reakcji błony śluzowej), stosuje się dyfuzor z krótkim światłowodem ($\leq 2,5$ cm) i dawkę światła 50 J/cm (patrz tabela 3.). Schemat leczenia przedstawiono w tabeli 4. U pacjentów z BO o długości > 7 cm drugi cykl naświetlania PDT pozostałego nieleczzonego odcinka nabłonka należy wykonać przynajmniej 90 dni później.

Tabela 4. Dysplazja dużego stopnia w przełyku Barretta ≤ 7 cm

Procedura	Dzień badania	Urządzenia doprowadzające światło	Cel leczenia
Wstrzyknięcie produktu PhotoBarr	1. dzień	Nie dotyczy	Wychwyt czynnika fotouczulającego
Naświetlanie światłem laserowym	3. dzień ^a	Balon 3, 5 lub 7 cm (130 J/cm)	Fotoaktywacja
Naświetlanie światłem laserowym	5. dzień	Dyfuzor z krótkim ($\leq 2,5$ cm) światłowodem (50 J/cm)	Leczenie wyłącznie obszarów niezaleczonych

^aMało widoczne guzki przed zastosowaniem światłowodu z balonem wstępnie naświetla się światłem 50 J/cm (z użyciem krótkiego dyfuzora).

Pacjenci mogą być poddani drugiemu cyklowi PDT co najmniej 90 dni po pierwszym naświetlaniu. Jeśli na wcześniej leczonych obszarach utrzymuje się HGD lub jeśli początkowa długość odcinka Barretta wynosiła > 7 cm, należy zastosować do trzech cykli PDT, przy czym odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami powinien wynosić co najmniej 90 dni. Jeśli całkowita długość naświetlanych odcinków przy użyciu dyfuzora z balonem nie jest większa niż 7 cm podczas tego samego cyklu (tych samych cykli), można naświetlać pozostałe i dodatkowe odcinki. Kolejny cykl PDT można dodatkowo opóźnić o 1-2 miesiące, jeśli nie doszło do wygojenia uprzednio leczonego odcinka i (lub) jeśli ocena histologiczna wycinka jest niejednoznaczna.

Należy zachować szczególną ostrożność i precyzyjne dawkowanie produktu PhotoBarr i (lub) światła, ponieważ błąd w obliczeniach może ograniczać skuteczność leczenia bądź powodować niekorzystne następstwa dla pacjenta. Terapię fotodynamiczną z użyciem produktu PhotoBarr powinni wykonywać jedynie lekarze posiadający doświadczenie w wykonywaniu endoskopowej terapii fotodynamicznej w ośrodkach posiadających odpowiednie wyposażenie do zastosowania tej procedury.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Produkt PhotoBarr nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia)

Nie ma konieczności modyfikowania dawki produktu u chorych w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono badań wpływu zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na sól sodową porfimeru (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań wpływu zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na sól sodową porfimeru (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne porfiryne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Porfiria

Ciężka niewydolność nerek i (lub) wątroby

Żylaki przełyku lub żołądka bądź pacjenci z owrzodzeniami żołądka o średnicy > 1 cm

Przetoka tchawiczo-przełykowa lub oskrzelowo-przełykowa

Podejrzenie erozji nadżerek naczyń krwionośnych ze względu na ryzyko rozległego śmiertelnego krwotoku

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono skuteczności, a szczególnie bezpieczeństwa stosowania PDT z użyciem produktu PhotoBarr u pacjentów bez wskazań z przeciwwskazaniami do resekcji przełyku. Terapię fotodynamiczną z użyciem produktu PhotoBarr badano wyłącznie u pacjentów bez dużych obciążeń medycznych, np. wskutek zaawansowanej zastoinowej niewydolności serca lub ciężkiej choroby płuc, która mogłaby stanowić przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego.

Podczas badań klinicznych PDT z użyciem produktu PhotoBarr oceniano wyłącznie pacjentów leczonych po raz pierwszy metodą ablacji błony śluzowej. Nie analizowano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia u pacjentów po nieskutecznej terapii lub ablacji innego obszaru błony śluzowej.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku powyżej 75 lat mogą być obciążeni większym ryzykiem działań niepożądanych związanych z układem oddechowym, np. wysięku opłucnowego lub duszności.

Choroby płuc lub serca

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc lub serca aktualnie lub w przeszłości. W tej grupie pacjentów może istnieć większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem lub płucami, takich jak zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, duszność, kaszel, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, niedodma i inne zdarzenia, np. odwodnienie (patrz także punkt 4.8).

Nadwrażliwość na światło

U wszystkich pacjentów otrzymujących produkt PhotoBarr występuje nadwrażliwość na światło i w związku z tym należy unikać ekspozycji skóry lub oczu na bezpośrednie światło słoneczne lub intensywne światło w pomieszczeniach (np. lampy używane w medycynie, w tym lampy dentystyczne i chirurgiczne, nieosłonięte żarówki znajdujące się w bezpośredniej bliskości pacjenta, lampy neonowe) przez okres przynajmniej do 90 dni po leczeniu (u niektórych pacjentów nadwrażliwość może się utrzymywać 90 dni lub dłużej). W tym okresie pacjenci przebywający poza zamkniętymi pomieszczeniami powinni nosić ciemne okulary o średniej przenikalności światła białego < 4%. Nadwrażliwość jest związana z obecnością substancji fotouczulającej we wszystkich warstwach skóry. Ekspozycja skóry na łagodne światło wewnątrz pomieszczeń jest korzystna, ponieważ pozostałości produktu ulegają stopniowej inaktywacji w mechanizmie fotodegradacji substancji fotouczulającej. Dlatego też w tym okresie pacjenci nie powinni przebywać w pomieszczeniach zacienionych i należy ich zachęcać do ekspozycji skóry na łagodne światło wewnątrz pomieszczeń. Stopień nadwrażliwości na światło jest różny dla poszczególnych części ciała i zależy od długości wcześniejszej ekspozycji na światło.

Przed odsłonięciem skóry na działanie bezpośredniego światła słonecznego lub jaskrawego światła w pomieszczeniach należy zbadać wrażliwość skóry. W tym celu niewielki obszar skóry należy narażać na działanie światła słonecznego przez 10 minut. Tkanka wokół oczu może być bardziej wrażliwa, dlatego też nie zaleca się badania wrażliwości skóry twarzy. Jeśli w ciągu 24 godzin nie wystąpią objawy nadwrażliwości (rumień, obrzęk, pęcherze) pacjent może stopniowo wracać do normalnego trybu życia i wydłużać czas przebywania na zewnątrz, początkowo stosując środki ostrożności i stopniowo zwiększając ekspozycję na światło. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło w obrębie testowanego obszaru skóry, pacjent powinien nadal stosować środki ostrożności przez kolejne dwa tygodnie przed ponownym wykonaniem testu. Jeśli pacjent podróżuje do miejsc o silniejszym nasłonecznieniu, powinien ponownie wykonać test stopnia wrażliwości na światło. Zwykłe filtry UV (ultrafioletowe) są nieskuteczne w zapobieganiu reakcjom nadwrażliwości, ponieważ fotoaktywacja następuje pod wpływem światła widzialnego.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinytyki oraz bezpieczeństwa leczenia u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Na podstawie danych potwierdzających wydalanie substancji fotoaktywnych głównie przez wątrobę/drogi żółciowe stwierdzono, że nasilenie i długość okresu nadwrażliwości na światło mogą być większe u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (niezależnie od stopnia nasilenia). Stosowanie produktu PhotoBarr jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy wyraźnie poinformować, że stosowanie opisanych środków ostrożności może być u nich konieczne przez ponad 90 dni.

Wrażliwość oczu

Jeśli pacjent zauważy zaburzenia widzenia po terapii PDT z użyciem produktu PhotoBarr należy zalecić konsultację okulistyczną.

Nadwrażliwość

Zgłaszano ostre reakcje nadwrażliwości w tym wstrząs anafilaktyczny. W przypadku reakcji alergicznych należy podjąć odpowiednie działania (standardowe) i nie podawać ponownie leczenia PDT. Produkt leczniczy należy podawać tylko pod warunkiem, że materiał i personel doświadczony w ocenie oraz leczeniu wstrząsu anafilaktycznego jest natychmiast dostępny.

Pozasercowy ból klatki piersiowej

W wyniku terapii PDT pacjenci mogą się skarżyć na zamostkowy ból wywołany przez odczyn zapalny w obrębie leczonego obszaru. Ból może osiągnąć znaczne nasilenie, wymagające krótkotrwałego leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

Zwężenie przełyku

Należy unikać profilaktycznego stosowania kortykosteroidów w celu zapobiegania zwężeniom po PDT, ponieważ wykazano, że kortykosteroidy nie zmniejszają, a mogą zwiększać nasilenie zwężeń.

Odżywianie pacjentów

PDT z wykorzystaniem produktu PhotoBarr często powoduje dysfagię, ból podczas przełykania, nudności i wymioty. Dlatego też należy zalecić pacjentom przyjmowanie płynnych pokarmów podczas pierwszego okresu (do 4 tygodni) po naświetlaniu światłem laserowym. Jeśli przyjmowanie pokarmów i (lub) napojów stanie się niemożliwe lub wystąpią uporczywe się wymioty, należy zalecić pacjentom powtórne badania w szpitalu i, w razie konieczności, dożylne podawanie płynów.

Stosowanie przedradioterapią lub po radioterapii

Jeśli PDT planuje się przed lub po radioterapii, to przerwa między stosowaniem obu metod powinna trwać do czasu ustąpienia reakcji zapalnej po pierwszym leczeniu.

Zakrzep z zatorami

Może zwiększyć się ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u pacjentów długotrwale unieruchomionych, po poważnym zabiegu chirurgicznym oraz jeśli występują inne czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej.

Procedura obserwacyjna

Jak dotąd brak jest danych na temat działania produktu PhotoBarr w długiej perspektywie (ponad dwa lata). Ponadto lekarze prowadzący leczenie powinni zdawać sobie sprawę z możliwości przerostu nabłonka płaskiego i ryzyka przeoczenia raka. Dlatego, mimo uzyskania ewentualnej częściowej lub pełnej odpowiedzi na leczenie potwierdzonej obrazem błony śluzowej w badaniu endoskopowym, należy kontynuować odpowiednią ścisłą obserwację pacjenta. W badaniach klinicznych produktu PhotoBarr kontrolne badania diagnostyczne powtarzano co trzy miesiące lub co sześć miesięcy po czterech kolejnych wynikach biopsji nie wykazujących dysplazji dużego stopnia (patrz punkt 5.1). Należy uwzględnić aktualne zalecenia dotyczące obserwacji i leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu PhotoBarr dotyczących wpływu na farmakokinetykę innych leków..

W badaniu interakcji farmakodynamicznych wykazano, że podawanie kortykosteroidów przed lub podczas stosowania z PDT w celu ograniczenia tworzenia zwięźeń może niekorzystnie wpływać na bezpieczeństwo terapii.

Stosowanie leczenia w skojarzeniu z innymi środkami fotouczulającymi (np. tetracykliny, sulfonamidy, fenotiazyny, leki hipoglikemizujące pochodne sulfonilmocznika, moczopędne leki tiazydowe, gryzeofulwina i leki fluorochinolonowe) może nasilać nadwrażliwość na światło.

PDT z zastosowaniem produktu PhotoBarr powoduje bezpośrednie uszkodzenie struktur wewnątrzkomórkowych przez aktywację łańcucha reakcji rodników, które uszkadzają błony wewnątrzkomórkowe i mitochondria. Uszkodzenie tkanek jest również skutkiem martwicy niedokrwiennej, wtórnej do skurczu naczyń, aktywacji i agregacji płytek oraz tworzenia skrzepów. Wyniki badań na zwierzętach i na hodowlach komórkowych sugerują, że działanie PDT może mieć wpływ wiele substancji czynnych (prawdopodobne przykłady opisano poniżej), jednak brak jest wyników badań wśród ludzi zaprzeczających lub potwierdzających to przypuszczenie. Można oczekiwać, że aktywność PDT ulega zmniejszeniu pod wpływem związków hamujących działanie aktywnych form tlenu lub usuwających wolne rodniki, np. sulfotlenku dimetylu, beta-karotenu, etanolu, mrówczanów i mannitolu. Ponadto dane z badań przedklinicznych sugerują, że niedokrwienie tkanek, allopurynol, leki blokujące kanały wapniowe i niektóre inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać na PDT z zastosowaniem produktu PhotoBarr. Leki przeciwzakrzepowe, rozszerzające naczynia lub hamujące agregację płytek, np. inhibitory tromboksanu A₂, mogą zmniejszać skuteczność PDT.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji kobiet w ciąży na działanie soli sodowej porfimeru. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Sól sodowej porfimeru nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz przynajmniej przez 90 dni po leczeniu.

Laktacja

Nie wiadomo, czy sól sodowa porfimeru przenika do mleka karmiących matek. U samic szczurów sól sodowa porfimeru przenikała do mleka samic. Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ PDT może wymagać podania środków o działaniu uspokajającym. Po cyklu naświetlania pacjentom nie wolno prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn, jeśli podczas zabiegu otrzymali środki uspokajające.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U wszystkich pacjentów przyjmujących produkt PhotoBarr wystąpi nadwrażliwość na światło i w związku z tym należy zachować ostrożność oraz unikać światła słonecznego i intensywnego światła wewnątrz pomieszczeń (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym prowadzonym metodą otwartej próby u wszystkich 24 pacjentów wystąpiły reakcje nadwrażliwości na światło o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, w postaci wysypki rumieniowej i obrzęku. Reakcje nadwrażliwości na światło wystąpiły głównie w okolicy twarzy, rąk i szyi, które są najbardziej narażone na przypadkową ekspozycję na światło dzienne. Do innych objawów skórnych odnotowanych na obszarach, gdzie wystąpiły reakcje nadwrażliwości na światło, należy zwiększony porost włosów, odbarwienia skóry, guzki skóry, marszczenie skóry i kruchość skóry. Wymienione objawy mogą tworzyć obraz pseudoporfirii (okresowej porfirii skórnej na skutek działania leku). Częstość występowania i nasilenie reakcji nadwrażliwości na światło opisywanych w tym badaniu różniły się od wartości podawanych we wcześniejszych badaniach u pacjentów z rakiem (około 20%) lub raportach postmarketingowych produktu PhotoBarr (<20%). Duży odsetek częstości występowania reakcji nadwrażliwości na światło mógł być spowodowany wydłużoną ekspozycją na światło w ośrodku prowadzącym badanie lub przypadkową ekspozycją na światło dzienne po wypisaniu ze szpitala. Do częstszego występowania reakcji nadwrażliwości mógł się przyczynić bardziej aktywny tryb życia zdrowych i względnie młodszych pacjentów w porównaniu z chorymi na raka.

Podczas badania klinicznego z grupą kontrolną w grupie pacjentów z rozpoznaniem BO i HGD porównano leczenie produktem PhotoBarr PDT w skojarzeniu z omeprazolem (PDT + OM) oraz monoterapię omeprazolem (OM). Do grupy PDT + OM przydzielono 133 pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych należały reakcje nadwrażliwości na światło (69%), zwężenie przełyku (40%), wymioty (32%), ból w klatce piersiowej z przyczyn niekardiologicznych (20%), gorączka (20%), dysfagia (19%), zaparcia (13%), odwodnienie (12%) i nudności (11%). Większość obserwowanych reakcji miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

b. Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

Zgłaszane reakcje niepożądane zestawiono poniżej w tabeli 5. z podziałem na układy i narządy oraz uwzględnieniem częstości występowania. Częstość określono jako: bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1 000, <1/100); częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5. Podsumowanie objawów niepożądanych porfimeru sodu

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
Niezbyt często:	Zapalenie oskrzeli, infekcja grzybicza paznokci, zapalenie zatok, infekcja skóry
Częstość nieznana:	Zapalenie płuc
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>	
Niezbyt często:	Rak podstawnokomórkowy, plama barwnikowa soczewicowata
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Niezbyt często:	Leukocytoza
Częstość nieznana:	Niedokrwistość
<u>Zaburzenia układu odpornościowego</u>	
Częstość nieznana:	Nadwrażliwość

<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
<i>Bardzo często:</i>	Odwodnienie*
<i>Często:</i>	Zmniejszenie apetytu, zaburzenia równowagi elektrolitowej
<i>Niezbyt często:</i>	Hipokalemia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
<i>Często:</i>	Lęk, bezsenność
<i>Niezbyt często:</i>	Niepokój
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
<i>Często:</i>	Ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, niedoczulica, drżenie
<u>Zaburzenia oka</u>	
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oczu, obrzęk tkanek wokół oczu
<i>Częstość nieznana:</i>	Zaćma
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	
<i>Niezbyt często:</i>	Głuchota, szumy uszne, nasilone szumy uszne
<u>Zaburzenia serca</u>	
<i>Często:</i>	Częstoskurcz, ból w klatce piersiowej
<i>Niezbyt często:</i>	Dławica piersiowa, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, dyskomfort w klatce piersiowej
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna
<i>Częstość nieznana:</i>	Zator, zakrzepica żył głębokich, zapalenie żył
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
<i>Często:</i>	Wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, niedodma, duszność
<i>Niezbyt często:</i>	Krztuszenie, duszność wysiłkowa, krwioplucie, niedotlenienie tkanek, zastój wydzieliny w nosie, zachłystowe zapalenie płuc, kaszel z odpluwaniem, depresja oddychania, zastój wydzieliny w układzie oddechowym, świszczący oddech
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
<i>Bardzo często:</i>	Nabyte zwężenie przełyku*, wymioty*, dysfagia, zaparcia, nudności*
<i>Często:</i>	Czkawka, bolesne przełykanie, biegunka, niestrawność, wrzód przełyku, ból w nadbrzuszu*, ból brzucha, wymioty krwawe, ból przełyku, odbijania, smolisty stolec (obecność świeżej krwi w kale), zaburzenia przełyku, zrzucanie pokarmu, zwiększone napięcie mięśni brzucha, skurcz przełyku, zapalenie przełyku
<i>Niezbyt często:</i>	Łuźne stolce, zapalenie przełyku z owrzodzeniami, uczucie dyskomfortu w brzuchu, wzdęcia, ból w dolnej części brzucha, nabyte zwężenie odźwiernika, wysychanie i pękanie błony śluzowej warg, zapalenie okrężnicy, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, cuchnący oddech, krwotok z przełyku, perforacja przełyku
<i>Częstość nieznana:</i>	Przetoka tchawicowo-przełykowa, martwica przewodu pokarmowego
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
<i>Bardzo często:</i>	Reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Często:</i>	Świąd, wysypka, kruchość skóry, odbarwienia skóry, owrzodzenia skóry, złuszczone zapalenie skóry, suchość skóry, prosaki, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, blizny, hiperpigmentacja skóry, zmiany chorobowe skóry, guzki skórne, pokrzywka
<i>Niezbyt często:</i>	Zimne poty, zapalenie skóry, nieprawidłowy porost włosów, skłonność do występowania zasinień, bliznowców, poty nocne, osutka z nadwrażliwości na światło, wysypka plamista, wysypka łuskowata, strupy, bolesne blizny, bielactwo nabyte

<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
Często:	Ból pleców, ból w kończynach
Niezbyt często:	Przykurcze stawów, zmniejszenie zakresu ruchu w stawach, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, zapalenie powięzi podeszwowej
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</u>	
Niezbyt często:	Zatrzymanie moczu
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>	
Niezbyt często:	Ginekomastia
<u>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</u>	
Niezbyt często:	Znamiona pigmentowe
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Bardzo często:	Gorączka
Często:	Dreszcze, zmęczenie
Niezbyt często:	Uczucie gorąca, rumień w miejscu podania, apatia, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, ból, obrzęk tworzący dołek przy ucisku, nietolerancja wysokiej temperatury, osłabienie
<u>Badania diagnostyczne</u>	
Często:	Zmniejszenie masy ciała, wzrost temperatury ciała
Niezbyt często:	Zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wysycenia tlenem, zmniejszenie całkowitego stężenia białka
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>	
Często:	Ból, otarcia po zabiegu
Niezbyt często:	Pęcherzyki, krwawienia po zabiegu

*patrz część c.

c. Opis wybranych objawów niepożądanych

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. Serious Adverse Events, SAE) w grupie PDT PhotoBarr + OM uznano związek 44 przypadków (23,1%) z leczeniem. Odwodnienie (4%), które wystąpiło u 5 pacjentów, było najczęściej zgłaszaną ciężką reakcją niepożądaną (ang. serious adverse reaction, SAR) związaną z leczeniem. Większość przypadków SAR obejmowała zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8% - u 11 pacjentów), szczególnie nudności (3% - u 4 pacjentów), wymioty (3% - u 4 pacjentów) oraz ból w nadbrzuszu (2% - u 2 pacjentów).

W grupie otrzymującej PDT PhotoBarr + OM większość przypadków zwężenia przełyku wskutek leczenia (w tym zwężenie i przewężenie przełyku) miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (92%). Uznano związek wszystkich przypadków zwężeń z leczeniem i poważny przebieg 1% przypadków.

Po podaniu pierwszego cyklu leczenia zwężenie przełyku wystąpiło u 12% pacjentów a po podaniu drugiego cyklu 32%. Zwiększenie odsetka było szczególnie widoczne jeśli obszar leczony drugim cyklem nakładał się na obszar leczony uprzednio. Po trzecim cyklu leczenia wyniósł odsetek tego rodzaju zwężeń 10% a większość tych przypadków miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i wymagała 1-2 rozszerzeń. U 8% pacjentów doszło do ciężkiego zwężenia, wymagające wielu (6 - > 10) rozszerzeń. Stosowanie kortykosteroidów nie zapobiega ani nie ogranicza zwężeń przełyku.

4.9 Przedawkowanie

Produkt PhotoBarr

Nie ma danych na temat przedawkowania produktu PhotoBarr. Nie opisywano zauważalnych działań niepożądanych po podaniu zalecanej dawki 2 mg/kg mc. dwukrotnie co dwa dni (10 pacjentów) oraz trzykrotnie w ciągu 2 tygodni (1 pacjent) zamiast rutynowego jednokrotnego podania. Wpływ

przedawkowania na długość okresu nadwrażliwości na światło nie jest znany. W przypadku przedawkowania produktu PhotoBarr nie należy stosować światła laserowego. W razie przedawkowania przez 90 dni należy chronić oczy i skórę przed działaniem światła słonecznego i jaskrawego światła w pomieszczeniach, a po upływie tego okresu pacjenci powinni wykonać test wrażliwości skóry na światło (patrz punkt 4.4). Sól sodowa porfimeru nie jest eliminowana podczas dializy.

Światło laserowe

Kilku pacjentom z powierzchniowymi wewnątrzskrzelowymi guzami podano dawki światła dwu- lub trzykrotnie przewyższające zalecane. U jednego pacjenta wystąpiła duszność zagrażająca życiu, podczas gdy u dwóch pozostałych nie wystąpiły zauważalne powikłania. Po przedawkowaniu światła można oczekiwać nasilenia objawów i uszkodzenia prawidłowych tkanek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki stosowane w terapii fotodynamicznej, kod ATC: L01X D01

Mechanizm działania

Sól sodowa porfimeru jest mieszaniną jednostek porfiryryny połączonych w łańcuchy o długości od dwóch do ośmiu podjednostek. Działanie cytotoksyczne soli sodowej porfimeru jest uzależnione od światła i tlenu. Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem produktu PhotoBarr jest procesem dwuetapowym: w pierwszym etapie produkt PhotoBarr podaje się we wstrzyknięciu dożylnym. Okres eliminacji soli sodowej z różnych tkanek wynosi 40-72 godzin, jednak istotne stężenie soli sodowej porfimeru utrzymuje się znacznie dłużej w obrębie nowotworów, skóry i narządów układu siateczkowo-śródbłonkowego (w tym wątroby i śledziony). W drugim etapie leczony obszar naświetla się światłem laserowym o długości fali 630 nm. Wybiórcze działanie na nowotwory i tkankę dysplastyczną podczas leczenia może częściowo wynikać z utrzymywania się soli sodowej porfimeru w określonych tkankach, jednak główną rolę odgrywa mechanizm wybiórczego naświetlania. Uszkodzenie komórek powodowane podczas PDT z zastosowaniem soli sodowej porfimeru zachodzi w następstwie aktywacji reakcji łańcuchowej z udziałem wolnych rodników. Pod wpływem absorpcji światła przez sól sodową porfimeru może wystąpić wzbudzenie rodników i tworzenie porfiryryny w stanie wzbudzonym. Następnie wskutek transferu spinu z soli sodowej porfimeru na cząsteczkę tlenu może tworzyć się tlen singletowy, a wskutek reakcji wolnych rodników mogą powstawać rodniki nadtlenkowe i rodniki wodorotlenkowe. Proces niszczenia komórek zmienionych nowotworowo potęguje martwica niedokrwienna wtórna do skurczu naczyń, w którym częściową rolę wydaje się odgrywać uwolnienie tlenkoboksanu A₂. Leczenie laserem wywołuje efekt fotochemiczny, a nie termiczny. Reakcja martwicza i towarzyszące jej zapalenie rozwijają się przez kilka kolejnych dni.

Skuteczność kliniczna

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną porównywano pacjentów otrzymujących PDT z produktem PhotoBarr w skojarzeniu z omeprazolem (PhotoBarr + OM) (n = 183) oraz pacjentów otrzymujących OM w monoterapii (n = 70). Do badania zakwalifikowano pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie przełykiem Barretta i HGD a wykluczono pacjentów z inwazyjnym rakiem przełyku, z rakiem innym niż nieczerniakowy rak skóry w wywiadzie oraz pacjentów, którzy uprzednio otrzymali PDT przełyku. Pozostałe kryteria kwalifikacji obejmowały pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia omeprazolem.

Pacjenci losowo zakwalifikowani do grupy PDT otrzymali lek PhotoBarr w dawce 2 mg/kg mc. w dowolnym wstrzyknięciu dożylnym przez 3-5 minut. Po podaniu produktu PhotoBarr wykonano 1 lub 2 naświetlenia światłem lasera. Pierwszy cykl naświetlenia wykonywano po 40-50 godzin od wstrzyknięcia, a drugi, jeśli był wskazany, po 96-120 godzinach od wstrzyknięcia. Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg dwa razy na dobę) rozpoczęto przynajmniej 2 dni przed wstrzyknięciem produktu PhotoBarr. Pacjenci losowo zakwalifikowani do grupy monoterapii OM otrzymywali doustnie omeprazol w dawce 20 mg dwa razy na dobę przez okres trwania badania.

Pacjenci byli badani co 3 miesiące do momentu uzyskania ujemnego wyniku badania HGD w wycinkach pobieranych endoskopowo podczas 4 kolejnych, kwartalnych badań kontrolnych, a następnie co pół roku do czasu gdy ostatni zakwalifikowany pacjent ukończył co najmniej 24-miesięczny okres badań kontrolnych po randomizacji.

Terapia PDT PhotoBarr + OM skutecznie eliminowała HGD u pacjentów z BO. Podczas analizy końcowej przeprowadzonej podczas badania po co najmniej 24 miesiącach pełną, statystycznie istotną ablację HGD uzyskano u 77% pacjentów w grupie PhotoBarr PDT + OM i 39% pacjentów w grupie przyjmującej OM w monoterapii ($p < 0,0001$). U 52% pacjentów w grupie PDT + OM stwierdzono zdrowy nabłonek płaski a u 59% pacjentów brak dysplazji; analogiczne odsetki w grupie otrzymującej OM w monoterapii wyniosły odpowiednio 7% i 14% ($p < 0,0001$). Przytoczone wyniki potwierdzają obserwacje po badaniu kontrolnym przeprowadzonym po upływie co najmniej 6 miesięcy, w którym ablację stwierdzono u 72% pacjentów w grupie PDT PhotoBarr + OM i 31% w grupie OM. U 41% pacjentów występował zdrowy nabłonek płaski, a u 49% nie stwierdzono dysplazji.

W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent-To-Treat, ITT) do końca okresu kontroli wynoszącego co najmniej dwa lata do rozwoju raka doszło u 13% pacjentów w grupie PDT PhotoBarr + OM w porównaniu do 28% w grupie OM. Rozwój raka nastąpił w statystycznie istotnie mniejszym odsetku pacjentów w grupie PDT PhotoBarr + OM niż w grupie stosującej OM w monoterapii ($p = 0,0060$). Na podstawie krzywych przeżycia pod koniec całego okresu kontroli u pacjentów w grupie PhotoBarr PDT + OM prawdopodobieństwo przeżycia bez raka wyniosło 83% a w grupie OM — 53%. Porównanie krzywych przeżycia obu grup terapeutycznych z użyciem testu logarytmicznego rang wykazało statystycznie istotną różnicę pomiędzy krzywymi obu grup ITT ($p = 0,0014$), potwierdzające istotne opóźnienie rozwoju raka.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę soli sodowej porfimeru oceniano w grupie 12 pacjentów z rozpoznaniem raka o lokalizacji wewnątrzskrzelowej oraz 23 zdrowych osób (11 mężczyzn i 12 kobiet), którzy otrzymali sól sodową porfimeru w powolnym wstrzyknięciu dożylnym w dawce 2 mg/kg mc.

Próbki osocza pobrano po upływie do 56 dni (pacjenci) lub 36 dni (zdrowi ochotnicy) po zabiegu.

Średnie szczytowe stężenie leku w osoczu (C_{max}) wynosiło 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (CV 61%, zakres 39-222) w grupie pacjentów i 40 $\mu\text{g/ml}$ w grupie wolontariuszy, a AUC_{inf} wyniosło 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wiązanie soli sodowej porfimeru z białkami ludzkiej surowicy wynosi około 90% i w zakresie stężeń 20-100 $\mu\text{g/ml}$ ma charakter niezależny od stężenia białek.

Eliminacja

Proces eliminacji soli sodowej porfimeru jest powolny, a średnia wartość CL_T wynosi 0,859 ml/h/kg (CV 53%). Rozkład w surowicy ma przebieg dwuwykładniczy z wolną fazą dystrybucji i bardzo długą fazą eliminacji. Proces rozkładu rozpoczyna się po około 24 godzin od wstrzyknięcia. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 21,5 dnia (CV 26 %, zakres 264-672) w grupie pacjentów i 17 dni wśród wolontariuszy.

Szczególne grupy pacjentów

Nie oceniano wpływu zaburzenia czynności nerek lub wątroby na działanie soli sodowej porfimeru (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

Nie stwierdzono wpływu płci na parametry farmakokinetyczne z wyjątkiem t_{max} , który wyniósł 1,5 godziny u kobiet i 0,17 godziny u mężczyzn. W czasie planowanej fotoaktywacji po 40-50 godzinach od wstrzyknięcia charakterystyka farmakokinetyczna soli sodowej porfimeru była podobna u mężczyzn i u kobiet.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Sól sodowa porfimeru nie powodowała działania mutagennego w rutynowych badaniach genotoksyczności w warunkach bez dostępu światła. Po aktywacji światłem sól sodowa porfimeru wykazywała działanie mutagenne w niektórych badaniach *in vitro*.

Wyniki toksycznego wpływu na reprodukcję nie wystarczają do potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania soli sodowej porfimeru w ciąży z uwagi na brak fotoaktywacji. Podczas przeprowadzonych badań toksyczne (lecz nie teratogenne) działanie na płód wystąpiło u szczurów i królików jedynie po podaniu ocenianych dożylnych dawek (co najmniej 4 mg/kg mc.) z częstotliwością większą niż stosowana w warunkach klinicznych (raz na dobę).

Badania niekliniczne wskazują, że związki soli sodowej porfimeru są wydalone głównie z kałem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas chlorowodorowy (dostosowanie pH)
Wodorotlenek sodu (dostosowanie pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek: 3 lata

Po odtworzeniu: wykorzystać natychmiast (w ciągu 3 godzin).

Po odtworzeniu produkt PhotoBarr należy chronić przed światłem i zużyć jak najszybciej (w ciągu 3 godzin). Wykazano, że lek zachowuje stabilność fizyko-chemiczną przez 3 godziny w temperaturze 23°C. Uwzględniając czynniki mikrobiologiczne, produkt należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i dłuższy okres przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku PhotoBarr po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na fiolce po Terminie ważności.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 mg proszku we fiolce ze szkła typu I o pojemności 7 ml, z szarym korkiem z gumy butylowej. Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje dotyczące odtwarzania

Zawartość fiolki produktu PhotoBarr 15 mg należy rozpuścić w 6,6 ml 5% roztworu glukozy roztwór do wstrzykiwań, uzyskując gotowe stężenie soli sodowej porfimeru 2,5 mg/ml w roztworze do wstrzykiwań.

Nie używać innych rozcieńczalników. Nie mieszać produktu PhotoBarr z innymi lekami w tym samym roztworze.

Należy przygotować odpowiednią ilość fiolek z produktem leczniczym PhotoBarr, aby podać pacjentowi dawkę 2 mg/kg mc. W przypadku większości pacjentów (do 75 kg mc.) wystarczające są dwie fiolki leku PhotoBarr 75 mg. Produkt PhotoBarr 15 mg podaje się w dawce jedna fiołka na każde dodatkowe 7,5 kg masy ciała.

Rozlanie i usuwanie produktu

Rozlany produkt PhotoBarr należy zetrzeć wilgotną ściereczką. Należy unikać kontaktu produktu ze skórą i oczami ze względu na ryzyko reakcji nadwrażliwości po ekspozycji; zaleca się stosowanie gumowych rękawic ochronnych i okularów ochronnych.

Produkt PhotoBarr jest przeznaczony do jednorazowego podania. Niewykorzystane pozostałości należy usunąć.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Przypadkowa ekspozycja

Produkt PhotoBarr nie powoduje pierwotnego podrażnienia oczu ani skóry. Jednak ze względu na możliwość indukcji nadwrażliwości na światło, produkt PhotoBarr może powodować podrażnienia oczu i (lub) skóry po ekspozycji na silne światło. Ważne — podczas przygotowywania i (lub) podawania produktu należy unikać kontaktu z oczami i skórą. Po zamierzonym podaniu większej dawki i przypadkowym przedawkowaniu pacjent powinien być chroniony przed działaniem jasnego światła.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/4/04/272/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 marca 2004 r.

Data ostatniego pozwolenia: 4 marca 2009 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje na temat produktu są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PhotoBarr 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 75 mg soli sodowej porfimeru. Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 2,5 mg soli sodowej porfimeru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizowany proszek lub uformowany krążek o barwie od ciemnoczerwonej do czerwono-brązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Terapia fotodynamiczna (ang. Photodynamic Therapy, PDT) z użyciem produktu PhotoBarr jest stosowana w leczeniu dysplazji dużego stopnia (ang. High Grade Dysplasia, HGD) u pacjentów z przełykiem Barretta (ang. Barrett's Oesophagus, BO).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia fotodynamiczna z użyciem produktu leczniczego PhotoBarr może być prowadzona wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w zakresie laserowych procedur endoskopowych lub pod jego nadzorem. Ten produkt leczniczy należy podawać tylko pod warunkiem, że materiał i personel doświadczony w ocenie oraz leczeniu wstrząsu anafilaktycznego jest natychmiast dostępny.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu PhotoBarr wynosi 2 mg/kg mc.

Roztwór produktu PhotoBarr (ml) = $\frac{\text{masa ciała pacjenta (kg)} \times 2 \text{ mg/kg mc.}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x masa ciała pacjenta

Po odtworzeniu produkt PhotoBarr ma postać nieprzejrystego roztworu o barwie od ciemnoczerwonej do czerwono-brązowej.

Stosować wyłącznie roztwór niezawierający cząstek upostaciowanych ani widocznych oznak rozkładu.

Terapia fotodynamiczna z użyciem produktu PhotoBarr jest procesem dwuetapowym wymagającym podania zarówno produktu leczniczego, jak i zastosowania naświetlenia. Jeden cykl PDT obejmuje jedno wstrzyknięcie leku oraz jedno lub dwa naświetlenia.

W przypadku utrzymującej się dysplazji dużego stopnia (HGD) w celu zwiększenia odsetka odpowiedzi można przeprowadzić dodatkowe maksymalnie trzy cykle leczenia w odstępach co najmniej 90-dniowych. Należy zachować równowagę pomiędzy liczbą dodatkowych cykli leczenia a stopniem nasilenia zwężenia przełyku (patrz punkt 4.8 i punkt 5.1).

Rozwój raka miał związek z liczbą podanych sesji PDT. Pacjentom, którzy otrzymali jedną sesję PDT groziło większe ryzyko rozwoju raka, niż pacjentom, którzy otrzymali dwie lub trzy sesje PDT (odpowiednio 50%, 39% i 11%).

Sposób podawania

Informacje na temat odtworzenia leku przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Lekarze prowadzący leczenie powinni być przeszkoleni w zakresie PDT. Pierwszy etap PDT polega na powolnym wstrzyknięciu dożylnym produktu PhotoBarr, a w drugim etapie po 40-50 godzinach po podaniu produktu PhotoBarr obszar zmieniony chorobowo naświetla się światłem laserowym. Kolejne naświetlanie wiązką światła laserowego można wykonać po 96-120 godzinach po podaniu produktu. Produkt PhotoBarr należy podawać w pojedynczym powolnym wstrzyknięciu dożylnym w ciągu 3-5 minut w dawce 2 mg/kg mc. W przypadku wstrzyknięcia poza światło żyły może nastąpić uszkodzenie tkanek otaczających żyły, dlatego należy zachować ostrożność i unikać wynaczynienia w miejscu wstrzyknięcia. Jeśli nastąpi wynaczynienie, obszar należy chronić przed działaniem światła przez co najmniej 90 dni. Nie wiadomo, by wstrzyknięcie innej substancji w miejscu wynaczynienia mogło przynieść korzystny efekt.

Po około 40-50 godzinach od podania produktu PhotoBarr należy zastosować naświetlanie wiązką światła za pomocą dyfuzora ze światłowodem wprowadzanym przez cewnik centralny balonu do fototerapii. Zestaw światłowodu z dyfuzorem oraz balon dobiera się w zależności od długości leczonego odcinka przelyku (tabela 1).

Tabela 1. Zestawy światłowodu z dyfuzorem oraz balonu^a

Długość leczonej błony śluzowej w przelyku Barretta (cm)	Światłowód z dyfuzorem (cm)	Rozmiar otworu balonu (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Leczony odcinek BO powinien, w miarę możliwości, obejmować margines zdrowej tkanki o szerokości kilku milimetrów poniżej i powyżej zmienionego chorobowo odcinka.

Dawki światła

Fotoaktywacja, zależna od całkowitej dawki dostarczonego światła, umożliwia ekspozycję i leczenie wszystkich obszarów HGD na całym odcinku BO. Stosowana dawka światła wynosi 130 džuli/cm (J/cm) na całej długości dyfuzora z balonem. Na podstawie badań przedklinicznych ustalono, że dopuszczalna intensywność światła dla balonu z dyfuzorem waha się od 175-270 mW/cm dyfuzora.

W celu obliczenia dawki światła należy zastosować poniższe równanie dozymetryczne (dla wszystkich dyfuzorów z włókien optycznych):

$$\text{Dawka światła (J/cm)} = \frac{\text{moc na wyjściu dyfuzora (W)} \times \text{czas naświetlania (s)}}{\text{długość dyfuzora (cm)}}$$

W tabeli 2. podano ustawienia stosowane w celu podania dawki w jak najkrótszym czasie (intensywność światła 270 mW/cm) lub w przypadku wykorzystywania laserów o całkowitej mocy nie większej niż 2,5 W (intensywność światła 200 mW/cm).

Tabela 2. Moc na wyjściu włókien światłowodu i czasy naświetlania wymagane do naświetlenia wartościami 130 J/cm długości dyfuzora z użyciem balonu

Długość otworu balonu (cm)	Długość dyfuzora (cm)	Intensywność światła (mW/cm)	Wymagana moc na wyjściu dyfuzora ^a (W)	Czas naświetlania (s)	Czas naświetlania (min:s)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Wartość mierzona po zanurzeniu dyfuzora w kuwecie miernika mocy i powolnym zwiększaniu mocy lasera. Uwaga: Wymagana moc nie powinna przekraczać 1,5-krotności mocy wyjściowej lasera. Jeśli konieczna jest większa moc, należy sprawdzić system.

Do wstępnego leczenia guzków w pierwszym cyklu naświetlania przed naświetleniem z balonem lub do ponownego leczenia obszarów niedoleczonych po pierwszym cyklu stosuje się dyfuzory z krótkimi światłowodami ($\leq 2,5$ cm) i energię 50 J/cm. Podczas tego rodzaju leczenia stosuje się dyfuzor ze światłowodem bez balonu oraz światło 400 mW/cm. W tabeli 3. podano odpowiednią moc na wyjściu światłowodu i czasy naświetlania z zastosowaniem intensywności światła 400 mW/cm.

Tabela 3. Dyfuzory z krótkimi światłowodami stosowane bez balonu z energią o gęstości 50 J/cm długości dyfuzora o intensywności światła 400 mW/cm

Długość dyfuzora (cm)	Wymagana moc na wyjściu dyfuzora* (W)	Czas naświetlania (s)	Czas naświetlania (min:s)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Wartość mierzona po zanurzeniu dyfuzora w kuwecie miernika mocy i powolnym zwiększaniu mocy lasera. Uwaga: Wymagana moc nie powinna przekraczać 1,5-krotności mocy wyjściowej lasera. Jeśli konieczna jest większa moc, należy sprawdzić system.

Pierwszy cykl naświetlania

Podczas pierwszego cyklu naświetla się maksymalnie 7 cm przetyku Barretta przy użyciu balonu odpowiedniego rozmiaru i dyfuzora ze światłowodem (tabela 1.). Odcinek wybrany do pierwszego naświetlania powinien obejmować, w miarę możliwości, całą HGD oraz margines kilku milimetrów zdrowej tkanki poniżej i powyżej zmian. Guzki należy wstępnie naświetlać dawką światła 50 J/cm długości dyfuzora dyfuzorem z krótkim światłowodem ($\leq 2,5$ cm), umieszczonym dokładnie naprzeciwko guzków. Następnie stosuje się standardową, opisaną powyżej procedurę z użyciem balonu.

Ponowne cykle naświetlania

Do powtórnego naświetlania światłem laserowym niezaleczonych obszarów (tj. odcinków bez dostatecznej reakcji błony śluzowej), stosuje się dyfuzor z krótkim światłowodem ($\leq 2,5$ cm) i dawkę światła 50 J/cm (patrz tabela 3.). Schemat leczenia przedstawiono w tabeli 4. U pacjentów z BO o długości > 7 cm drugi cykl naświetlania PDT pozostałego nielezonego odcinka nabłonka należy wykonać przynajmniej 90 dni później.

Tabela 4. Dysplazja dużego stopnia w przełyku Barretta ≤ 7 cm

Procedura	Dzień badania	Urządzenia doprowadzające światło	Cel leczenia
Wstrzyknięcie produktu PhotoBarr	1. dzień	Nie dotyczy	Wychwyt czynnika fotouczulającego
Naświetlenie światłem laserowym	2. dzień ^a	Balon 3, 5 lub 7 cm (130 J/cm)	Fotoaktywacja
Naświetlenie światłem laserowym	5. dzień	Dyfuzor z krótkim ($\leq 2,5$ cm) światłowodem (50 J/cm)	Leczenie wyłącznie obszarów niezaleczonych

^aMało widoczne guzki przed zastosowaniem światłowodu z balonem wstępnie naświetla się światłem 50 J/cm (z użyciem krótkiego dyfuzora)..

Pacjenci mogą być poddani drugiemu cyklowi PDT co najmniej 90 dni po pierwszym naświetlaniu. Jeśli na wcześniej leczonych obszarach utrzymuje się HGD lub jeśli początkowa długość odcinka Barretta wynosiła > 7 cm, należy zastosować do trzech cykli PDT, przy czym odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami powinien wynosić co najmniej 90 dni. Jeśli całkowita długość naświetlanych odcinków przy użyciu dyfuzora z balonem nie jest większa niż 7 cm podczas tego samego cyklu (tych samych cykli), można naświetlać pozostałe i dodatkowe odcinki. Kolejny cykl PDT można dodatkowo opóźnić o 1-2 miesiące, jeśli nie doszło do wygojenia uprzednio leczonego odcinka i (lub) jeśli ocena histologiczna wycinka jest niejednoznaczna.

Należy zachować szczególną ostrożność i precyzyjne dawkowanie produktu PhotoBarr i (lub) światła, ponieważ błąd w obliczeniach może ograniczać skuteczność leczenia bądź powodować niekorzystne następstwa dla pacjenta. Terapię fotodynamiczną z użyciem produktu PhotoBarr powinni wykonywać jedynie lekarze posiadający doświadczenie w wykonywaniu endoskopowej terapii fotodynamicznej w ośrodkach posiadających odpowiednie wyposażenie do zastosowania tej procedury.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci

Produkt PhotoBarr nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia)

Nie ma konieczności modyfikowania dawki produktu u chorych w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono badań wpływu zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na sól sodową porfimeru (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań wpływu zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na sól sodową porfimeru (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne porfiryry lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Porfiria
- Ciężka niewydolność nerek i (lub) wątroby
- Żylaki przełyku lub żołądka bądź pacjenci z owrzodzeniami żołądka o średnicy > 1 cm

- Przetoka tchawiczo-przelykowa lub oskrzelowo-przelykowa
- Podejrzenie erozji nadżerek naczyń krwionośnych ze względu na ryzyko rozległego śmiertelnego krwotoku

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono skuteczności, a szczególnie bezpieczeństwa stosowania PDT z użyciem produktu PhotoBarr u pacjentów bez wskazań z przeciwwskazaniami do resekcji przełyku. Terapię fotodynamiczną z użyciem produktu PhotoBarr badano wyłącznie u pacjentów bez dużych obciążeń medycznych, np. wskutek zaawansowanej zastoinowej niewydolności serca lub ciężkiej choroby płuc, która mogłaby stanowić przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego.

Podczas badań klinicznych PDT z użyciem produktu PhotoBarr oceniano wyłącznie pacjentów leczonych po raz pierwszy metodą ablacji błony śluzowej. Nie analizowano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia u pacjentów po nieskutecznej terapii lub ablacji innego obszaru błony śluzowej.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku powyżej 75 lat mogą być obciążeni większym ryzykiem działań niepożądanych związanych z układem oddechowym, np. wysięku opłucnowego lub duszności.

Choroby płuc lub serca

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc lub serca aktualnie lub w przeszłości. W tej grupie pacjentów może istnieć większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem lub płucami, takich jak zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, duszność, kaszel, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, niedodma i inne zdarzenia, np. odwodnienie (patrz także punkt 4.8).

Nadwrażliwość na światło

U wszystkich pacjentów otrzymujących produkt PhotoBarr występuje nadwrażliwość na światło i w związku z tym należy unikać ekspozycji skóry lub oczu na bezpośrednie światło słoneczne lub intensywne światło w pomieszczeniach (np. lampy używane w medycynie, w tym lampy dentystyczne i chirurgiczne, nieosłonięte żarówki znajdujące się w bezpośredniej bliskości pacjenta, lampy neonowe) przez okres przynajmniej do 90 dni po leczeniu (u niektórych pacjentów nadwrażliwość może się utrzymywać 90 dni lub dłużej). W tym okresie pacjenci przebywający poza zamkniętymi pomieszczeniami powinni nosić ciemne okulary o średniej przenikalności światła < 4%.

Nadwrażliwość jest związana z obecnością substancji fotouczulającej we wszystkich warstwach skóry. Ekspozycja skóry na łagodne światło wewnątrz pomieszczeń jest korzystna, ponieważ pozostałości produktu ulegają stopniowej inaktywacji, w mechanizmie fotodegradacji substancji fotouczulającej. Dlatego też w tym okresie pacjenci nie powinni przebywać w pomieszczeniach zacienionych i należy ich zachęcać do ekspozycji skóry na łagodne światło wewnątrz pomieszczeń. Stopień nadwrażliwości na światło jest różny dla poszczególnych części ciała i zależy od długości wcześniejszej ekspozycji na światło. Przed odsłonięciem skóry na działanie bezpośredniego światła słonecznego lub jaskrawego światła w pomieszczeniach należy zbadać wrażliwość skóry. W tym celu niewielki obszar skóry należy narażać na działanie światła słonecznego przez 10 minut. Tkanka wokół oczu może być bardziej wrażliwa, dlatego też nie zaleca się badania wrażliwości skóry twarzy. Jeśli w ciągu 24 godzin nie wystąpią objawy nadwrażliwości (rumień, obrzęk, pęcherze) pacjent może stopniowo wracać do normalnego trybu życia i wydłużać czas przebywania na zewnątrz, początkowo stosując środki ostrożności i stopniowo zwiększając ekspozycję na światło. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło w obrębie testowanego obszaru skóry, pacjent powinien nadal stosować środki ostrożności przez kolejne dwa tygodnie przed ponownym wykonaniem testu. Jeśli pacjent podróżuje do miejsca silniejszym nasłonecznieniu, powinien ponownie wykonać test stopnia wrażliwości na światło. Zwykle filtry UV (ultrafioletowe) są nieskuteczne w zapobieganiu reakcjom nadwrażliwości, ponieważ fotoaktywacja następuje pod wpływem światła widzialnego.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki oraz bezpieczeństwa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Na podstawie danych potwierdzających wydalanie substancji fotoaktywnych głównie przez wątrobę/drogi żółciowe stwierdzono, że nasilenie i długość okresu nadwrażliwości na światło mogą być większe u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (niezależnie od stopnia nasilenia). Stosowanie produktu PhotoBarr jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy wyraźnie poinformować, że stosowanie opisanych środków ostrożności może być u nich konieczne przez ponad 90 dni.

Wrażliwość oczu

Jeśli pacjent zauważy zaburzenia widzenia po terapii PDT z użyciem produktu PhotoBarr należy zalecić konsultację okulistyczną.

Nadwrażliwość

Zgłaszano ostre reakcje nadwrażliwości w tym wstrząs anafilaktyczny. W przypadku reakcji alergicznych należy podjąć odpowiednie działania (standardowe) i nie podawać ponownie leczenia PDT. Produkt leczniczy należy podawać tylko pod warunkiem, że materiał i personel doświadczony w ocenie oraz leczeniu wstrząsu anafilaktycznego jest natychmiast dostępny.

Pozasercowy ból klatki piersiowej

W wyniku terapii PDT pacjenci mogą się skarżyć na zamostkowy ból wywołany przez odczyn zapalny w obrębie leczonego obszaru. Ból może osiągnąć znaczne nasilenie, wymagające krótkotrwałego leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

Zwężenie przełyku

Należy unikać profilaktycznego stosowania kortykosteroidów w celu zapobiegania zwężeniom po PDT, ponieważ wykazano, że kortykosteroidy nie zmniejszają, a mogą zwiększać nasilenie zwężeń.

Odżywianie pacjentów

PDT z wykorzystaniem produktu PhotoBarr często powoduje dysfagię, ból podczas przełykania, nudności i wymioty. Dlatego też należy zalecić pacjentom przyjmowanie płynnych pokarmów podczas pierwszego okresu (do 4 tygodni) po naświetlaniu światłem laserowym. Jeśli przyjmowanie pokarmów i (lub) napojów stanie się niemożliwe lub wystąpią uporczywe się wymioty, należy zalecić pacjentom powtórne badania w szpitalu i, w razie konieczności, dożylnie podawanie płynów.

Stosowanie przedradioterapią lub po radioterapii

Jeśli PDT planuje się przed lub po radioterapii, to przerwa między stosowaniem obu metod powinna trwać do czasu ustąpienia reakcji zapalnej po pierwszym leczeniu.

Zakrzep z zatorami

Może zwiększyć się ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u pacjentów długotrwale unieruchomionych, po poważnym zabiegu chirurgicznym oraz jeśli występują inne czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej.

Procedura obserwacyjna

Jak dotąd brak jest danych na temat działania produktu PhotoBarr w długiej perspektywie (ponad dwa lata). Ponadto lekarze prowadzący leczenie powinni zdawać sobie sprawę z możliwości przerostu nabłonka płaskiego i ryzyka przeoczenia raka. Dlatego, mimo uzyskania ewentualnej częściowej lub pełnej odpowiedzi na leczenie potwierdzonej obrazem błony śluzowej w badaniu endoskopowym, należy kontynuować odpowiednią ścisłą obserwację pacjenta..

W badaniach klinicznych produktu PhotoBarr kontrolne badania diagnostyczne powtarzano co trzy miesiące lub co sześć miesięcy po czterech kolejnych wynikach biopsji nie wykazujących dysplazji dużego stopnia (patrz punkt 5.1).

Należy uwzględnić aktualne zalecenia dotyczące obserwacji i leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu PhotoBarr wpływających na farmakokinetykę innych leków.

W badaniu interakcji farmakodynamicznych wykazano, że podawanie kortykosteroidów przed lub podczas stosowania z PDT w celu ograniczenia tworzenia zwojów może niekorzystnie wpływać na bezpieczeństwo terapii.

Stosowanie leczenia w skojarzeniu z innymi środkami fotouczulającymi (np. tetracykliny, sulfonamidy, fenotiazyny, leki hipoglikemizujące pochodne sulfonilmoczniaka, moczopędne leki tiazydowe, gryzeofulwina i leki fluorochinolonowe) może nasilać nadwrażliwość na światło.

PDT z zastosowaniem produktu PhotoBarr powoduje bezpośrednie uszkodzenie struktur wewnątrzkomórkowych przez aktywację łańcucha reakcji rodników, które uszkadzają błony wewnątrzkomórkowe i mitochondria. Uszkodzenie tkanek jest również skutkiem martwicy niedokrwiennnej, wtórnej do skurczu naczyń, aktywacji i agregacji płytek oraz tworzenia skrzepów. Wyniki badań na zwierzętach i na hodowlach komórkowych sugerują, że działanie PDT może mieć wpływ wiele substancji czynnych (prawdopodobne przykłady opisano poniżej), jednak brak jest wyników badań wśród ludzi zaprzeczających lub potwierdzających to przypuszczenie. Można oczekiwać, że aktywność PDT ulega zmniejszeniu pod wpływem związków hamujących działanie aktywnych form tlenu lub usuwających wolne rodniki, np. sulfotlenku dimetylu, beta-karotenu, etanolu, mrowczanów i mannitolu. Ponadto dane z badań przedklinicznych sugerują, że niedokrwienie tkanek, allopurinol, leki blokujące kanały wapniowe i niektóre inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać na PDT z zastosowaniem produktu PhotoBarr. Leki przeciwzakrzepowe, rozszerzające naczynia lub hamujące agregację płytek, np. inhibitory tromboksanu A₂, mogą zmniejszać skuteczność PDT.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji kobiet w ciąży na działanie soli sodowej porfimeru. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Soli sodowej porfimeru nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz przynajmniej przez 90 dni po leczeniu.

Laktacja

Nie wiadomo, czy sól sodowa porfimeru przenika do mleka karmiących matek. U samic szczurów sól sodowa porfimeru przenikała do mleka samic. Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ PDT może wymagać podania środków o działaniu uspokajającym. Po cyklu naświetlania pacjentom nie wolno prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn, jeśli podczas zabiegu otrzymali środki uspokajające.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U wszystkich pacjentów przyjmujących produkt PhotoBarr wystąpi nadwrażliwość na światło i w związku z tym należy zachować ostrożność oraz unikać światła słonecznego i intensywnego światła wewnątrz pomieszczeń (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym prowadzonym metodą otwartej próby u wszystkich 24 pacjentów wystąpiły reakcje nadwrażliwości na światło o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, w postaci wysypki rumieniowej i obrzęku. Reakcje nadwrażliwości na światło wystąpiły głównie w okolicy twarzy, rąk i szyi, które są najbardziej narażone na przypadkową ekspozycję na światło dzienne. Do innych objawów skórnych odnotowanych na obszarach, gdzie wystąpiły reakcje nadwrażliwości na światło, należy zwiększony porost włosów, odbarwienia skóry, guzki skóry, marszczenie skóry i kruchość skóry. Wymienione objawy mogą tworzyć obraz pseudoporfirii (okresowej porfirii skórnej na skutek działania leku). Częstość występowania i nasilenie reakcji nadwrażliwości na światło opisywanych w tym badaniu różniły się od wartości podawanych we wcześniejszych badaniach u pacjentów z rakiem (około 20%) lub raportach postmarketingowych produktu PhotoBarr (<20%). Duży odsetek częstości występowania reakcji nadwrażliwości na światło mógł być spowodowany wydłużoną ekspozycją na światło w ośrodku prowadzącym badanie lub przypadkową ekspozycją na światło dzienne po wypisaniu ze szpitala. Do częstszego występowania reakcji nadwrażliwości mógł się przyczynić bardziej aktywny tryb życia zdrowych i względnie młodszych pacjentów w porównaniu z chorymi na raka.

Podczas badania klinicznego z grupą kontrolną w grupie pacjentów z rozpoznaniem BO i HGD porównano leczenie produktem PhotoBarr PDT w skojarzeniu z omeprazolem (PDT + OM) oraz monoterapię omeprazolem (OM). Do grupy PDT + OM przydzielono 133 pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych należały reakcje nadwrażliwości na światło (69%), zwężenie przełyku (40%), wymioty (32%), ból w klatce piersiowej z przyczyn nie-kardiologicznych (20%), gorączka (20%), dysfagia (19%), zaparcia (13%), odwodnienie (12%) i nudności (11%). Większość obserwowanych reakcji miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

b. Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

Zgłaszane reakcje niepożądane zestawiono poniżej w tabeli 5. z podziałem na układy i narządy oraz uwzględnieniem częstości występowania. Częstość określono jako: bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1 000, <1/100); częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5. Podsumowanie objawów niepożądanych porfimeru sodu

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
Niezbyt często:	Zapalenie oskrzeli, infekcja grzybicza paznokci, zapalenie zatok, infekcja skóry
Częstość nieznana:	Zapalenie płuc
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>	
Niezbyt często:	Rak podstawnokomórkowy, plama barwnikowa soczewicowata
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Niezbyt często:	Leukocytoza
Częstość nieznana:	Niedokrwistość
<u>Zaburzenia układu odpornościowego</u>	
Częstość nieznana:	Nadwrażliwość

<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
<i>Bardzo często:</i>	Odwodnienie*
<i>Często:</i>	Zmniejszenie apetytu, zaburzenia równowagi elektrolitowej
<i>Niezbyt często:</i>	Hipokalemia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
<i>Często:</i>	Lęk, bezsenność
<i>Niezbyt często:</i>	Niepokój
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
<i>Często:</i>	Ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, niedoczulica, drżenie
<u>Zaburzenia oka</u>	
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oczu, obrzęk tkanek wokół oczu
<i>Częstość nieznana:</i>	Zaćma
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	
<i>Niezbyt często:</i>	Głuchota, szумы uszne, nasilone szумы uszne
<u>Zaburzenia serca</u>	
<i>Często:</i>	Częstoskurcz, ból w klatce piersiowej
<i>Niezbyt często:</i>	Dławica piersiowa, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, dyskomfort w klatce piersiowej
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna
<i>Częstość nieznana:</i>	Zator, zakrzepica żył głębokich, zapalenie żył
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
<i>Często:</i>	Wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, niedodma, duszność
<i>Niezbyt często:</i>	Krztuszenie, duszność wysiłkowa, krwioplucie, niedotlenienie tkanek, zastój wydzieliny w nosie, zachłystowe zapalenie płuc, kaszel z odpluwaniem, depresja oddychania, zastój wydzieliny w układzie oddechowym, świszczący oddech
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
<i>Bardzo często:</i>	Nabyte zwężenie przełyku*, wymioty*, dysfagia, zaparcia, nudności*
<i>Często:</i>	Czkawka, bolesne przełykanie, biegunka, niestrawność, wrzód przełyku, ból w nadbrzuszu*, ból brzucha, wymioty krwawe, ból przełyku, odbijania, smolisty stolec (obecność świeżej krwi w kale), zaburzenia przełyku, zrzucanie pokarmu, zwiększone napięcie mięśni brzucha, skurcz przełyku, zapalenie przełyku
<i>Niezbyt często:</i>	Łuźne stolce, zapalenie przełyku z owrzodzeniami, uczucie dyskomfortu w brzuchu, wzdęcia, ból w dolnej części brzucha, nabyte zwężenie odźwiernika, wysychanie i pękanie błony śluzowej warg, zapalenie okrężnicy, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, cuchnący oddech, krwotok z przełyku, perforacja przełyku
<i>Częstość nieznana:</i>	Przetoka tchawicowo-przełykowa, martwica żołądkowo-jelitowa
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
<i>Bardzo często:</i>	Reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Często:</i>	Świąd, wysypka, kruchość skóry, odbarwienia skóry, owrzodzenia skóry, złuszczone zapalenie skóry, suchość skóry, prosaki, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, blizny, hiperpigmentacja skóry, zmiany chorobowe skóry, guzki skórne, pokrzywka
<i>Niezbyt często:</i>	Zimne poty, zapalenie skóry, nieprawidłowy porost włosów, skłonność do występowania zasinień, bliznowców, poty nocne, osutka z nadwrażliwości na światło, wysypka plamista, wysypka łuskowata, strupy, bolesne blizny, bielactwo nabyte

<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
Często:	Ból pleców, ból w kończynach
Niezbyt często:	Przykurcze stawów, zmniejszenie zakresu ruchu w stawach, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, zapalenie powięzi podszewowej
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</u>	
Niezbyt często:	Zatrzymanie moczu
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>	
Niezbyt często:	Ginekomastia
<u>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</u>	
Niezbyt często:	Znamiona pigmentowe
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Bardzo często:	Gorączka
Często:	Dreszcze, zmęczenie
Niezbyt często:	Uczucie gorąca, rumień w miejscu podania, apatia, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, ból, obrzęk tworzący dołek przy ucisku, nietolerancja wysokiej temperatury, osłabienie
<u>Badania diagnostyczne</u>	
Często:	Zmniejszenie masy ciała, wzrost temperatury ciała
Niezbyt często:	Zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wysycenia tlenem, zmniejszenie całkowitego stężenia białka
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>	
Często:	Ból, otarcia po zabiegu
Niezbyt często:	Pęcherzyki, krwawienia po zabiegu

*patrz część c.

c. Opis wybranych objawów niepożądanych

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. Serious Adverse Events, SAE) w grupie PDT PhotoBarr + OM uznano związek 44 przypadków (23,1%) z leczeniem. Odwodnienie (4%), które wystąpiło u 5 pacjentów, było najczęściej zgłaszaną ciężką reakcją niepożądaną (ang. serious adverse reaction, SAR) związaną z leczeniem. Większość przypadków SAR obejmowała zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8% - u 11 pacjentów), szczególnie nudności (3% - u 4 pacjentów), wymioty (3% - u 4 pacjentów) oraz ból w nadbrzuszu (2% - u 2 pacjentów).

W grupie otrzymującej PDT PhotoBarr + OM większość przypadków zwężenia przełyku wskutek leczenia (w tym zwężenie i przewężenie przełyku) miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (92%). Uznano związek wszystkich przypadków zwężeń z leczeniem i poważny przebieg 1% przypadków.

Po podaniu pierwszego cyklu leczenia zwężenie przełyku wystąpiło u 12% pacjentów a po podaniu drugiego cyklu 32%. Zwiększenie odsetka było szczególnie widoczne jeśli obszar leczony drugim cyklem nakładał się na obszar leczony uprzednio. Po trzecim cyklu leczenia wyniósł odsetek tego rodzaju zwężeń 10% a większość tych przypadków miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i wymagała 1-2 rozszerzeń. U 8% pacjentów doszło do ciężkiego zwężenia, wymagające wielu (6 - > 10) rozszerzeń. Stosowanie kortykosteroidów nie zapobiega ani nie ogranicza zwężeń przełyku.

4.9 Przedawkowanie

Produkt PhotoBarr

Nie ma danych na temat przedawkowania produktu PhotoBarr. Nie opisywano zauważalnych działań niepożądanych po podaniu zalecanej dawki 2 mg/kg mc. dwukrotnie co dwa dni (10 pacjentów) oraz trzykrotnie w ciągu 2 tygodni (1 pacjent) zamiast rutynowego jednokrotnego podania. Wpływ

przedawkowania na długość okresu nadwrażliwości na światło pozostaje nie jest znany. W razie przedawkowania produktu PhotoBarr nie należy stosować światła laserowego. W przypadku przedawkowania przez 90 dni należy chronić oczy i skórę przed działaniem światła słonecznego i jaskrawego światła w pomieszczeniach, a po upływie tego okresu pacjenci powinni wykonać test wrażliwości skóry na światło (patrz punkt 4.4). Sól sodowa porfimeru nie jest eliminowana podczas dializy.

Światło laserowe

Kilku pacjentom z powierzchniowymi wewnątrzskrzelowymi guzami podano dawki światła dwu- lub trzykrotnie przewyższające zalecane. U jednego pacjenta wystąpiła duszność zagrażająca życiu, podczas gdy u dwóch pozostałych nie wystąpiły zauważalne powikłania. Po przedawkowaniu światła można oczekiwać nasilenia objawów i uszkodzenia prawidłowych tkanek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki stosowane w terapii fotodynamicznej, kod ATC: L01X D01

Mechanizm działania

Sól sodowa porfimeru jest mieszaniną jednostek porfiryryny połączonych w łańcuchy o długości od dwóch do ośmiu podjednostek. Działanie cytotoksyczne soli sodowej porfimeru jest uzależnione od światła i tlenu. Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem produktu PhotoBarr jest procesem dwuetapowym: w pierwszym etapie produkt PhotoBarr podaje się we wstrzyknięciu dożylnym. Okres eliminacji soli sodowej z różnych tkanek wynosi 40-72 godzin, jednak istotne stężenie soli sodowej porfimeru utrzymuje się znacznie dłużej w obrębie nowotworów, skóry i narządów układu siateczkowo-śródbłonkowego (w tym wątroby i śledziony). W drugim etapie leczony obszar naświetla się światłem laserowym o długości fali 630 nm. Wybiórcze działanie na nowotwory i tkankę dysplastyczną podczas leczenia może częściowo wynikać z utrzymywania się soli sodowej porfimeru w określonych tkankach, jednak główną rolę odgrywa mechanizm wybiórczego naświetlania. Uszkodzenie komórek powodowane podczas PDT z zastosowaniem soli sodowej porfimeru zachodzi w następstwie aktywacji reakcji łańcuchowej z udziałem wolnych rodników. Pod wpływem absorpcji światła przez sól sodową porfimeru może wystąpić wzbudzenie rodników i tworzenie porfiryryny w stanie wzbudzonej. Następnie wskutek transferu spinu z soli sodowej porfimeru na cząsteczkę tlenu może tworzyć się tlen singletowy, a wskutek reakcji wolnych rodników mogą powstawać rodniki nadtlenkowe i rodniki wodorotlenkowe. Proces niszczenia komórek zmienionych nowotworowo potęguje martwica niedokrwienna wtórna do skurczu naczyń, w którym częściową rolę wydaje się odgrywać uwolnienie tlenku azotu. Leczenie laserem wywołuje efekt fotochemiczny, a nie termiczny. Reakcja martwiczna i towarzyszące jej zapalenie rozwijają się przez kilka kolejnych dni.

Skuteczność kliniczna

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną porównywano pacjentów otrzymujących PDT z produktem PhotoBarr w skojarzeniu z omeprazolem (PhotoBarr + OM) (n = 183) oraz pacjentów otrzymujących OM w monoterapii (n = 70). Do badania zakwalifikowano pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie przełykiem Barretta i HGD a wykluczono pacjentów z inwazyjnym rakiem przełyku, z rakiem innym niż nieczerniakowy rak skóry w wywiadzie oraz pacjentów, którzy uprzednio otrzymali PDT przełyku. Pozostałe kryteria kwalifikacji obejmowały pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia omeprazolem.

Pacjenci losowo zakwalifikowani do grupy PDT otrzymali lek PhotoBarr w dawce 2 mg/kg mc. w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym przez 3-5 minut. Po podaniu produktu PhotoBarr wykonano 1 lub 2 naświetlenia światłem lasera. Pierwszy cykl naświetlenia wykonywano po 40-50 godzin od wstrzyknięcia, a drugi, jeśli był wskazany, po 96-120 godzinach od wstrzyknięcia. Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg dwa razy na dobę) rozpoczęto przynajmniej 2 dni przed wstrzyknięciem produktu PhotoBarr. Pacjenci losowo zakwalifikowani do grupy monoterapii OM otrzymywali doustnie omeprazol w dawce 20 mg dwa razy na dobę przez okres trwania badania.

Pacjenci byli badani co 3 miesiące do momentu uzyskania ujemnego wyniku badania HGD w wycinkach pobieranych endoskopowo podczas 4 kolejnych, kwartalnych badań kontrolnych, a następnie co pół roku do czasu gdy ostatni zakwalifikowany pacjent ukończył co najmniej 24-miesięczny okres badań kontrolnych po randomizacji.

Terapia PDT PhotoBarr + OM skutecznie eliminowała HGD u pacjentów z BO. Podczas analizy końcowej przeprowadzonej podczas badania po co najmniej 24 miesiącach pełną, statystycznie istotną ablację HGD uzyskano u 77% pacjentów w grupie PhotoBarr PDT + OM i 39% pacjentów w grupie przyjmującej OM w monoterapii ($p < 0,0001$). U 52% pacjentów w grupie PDT + OM stwierdzono zdrowy nabłonek płaski a u 59% pacjentów brak dysplazji; analogiczne odsetki w grupie otrzymującej OM w monoterapii wyniosły odpowiednio 7% i 14% ($p < 0,0001$). Przytoczony wyniki potwierdzają obserwacje po badaniu kontrolnym przeprowadzonym po upływie co najmniej 6 miesięcy, w którym ablację stwierdzono u 72% pacjentów w grupie PDT PhotoBarr + OM i 31% w grupie OM. U 41% pacjentów występował zdrowy nabłonek płaski, a u 49% nie stwierdzono dysplazji.

W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent-To-Treat, ITT) do końca okresu kontroli wynoszącego co najmniej dwa lata do rozwoju raka doszło u 13% pacjentów w grupie PDT PhotoBarr + OM w porównaniu do 28% w grupie OM. Rozwój raka nastąpił w statystycznie istotnie mniejszym odsetku pacjentów w grupie PDT PhotoBarr + OM niż w grupie stosującej OM w monoterapii ($p = 0,0060$). Na podstawie krzywych przeżycia pod koniec całego okresu kontroli u pacjentów w grupie PhotoBarr PDT + OM prawdopodobieństwo przeżycia bez raka wyniosło 83% a w grupie OM — 53%. Porównanie krzywych przeżycia obu grup terapeutycznych z użyciem testu logarytmicznego rang wykazało statystycznie istotną różnicę pomiędzy krzywymi obu grup ITT ($p = 0,0014$), potwierdzające istotne opóźnienie rozwoju raka.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę soli sodowej porfimeru oceniano w grupie 12 pacjentów z rozpoznaniem raka o lokalizacji wewnątrzkrzelowej oraz 23 zdrowych osób (11 mężczyzn i 12 kobiet), którzy otrzymali sól sodową porfimeru w powolnym wstrzyknięciu dożylnym w dawce 2 mg/kg mc. Próbkę osocza pobrano po upływie do 56 dni (pacjenci) lub 36 dni (zdrowi ochotnicy) po zabiegu.

Średnie szczytowe stężenie leku w osoczu (C_{max}) wynosiło 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (CV 61%, zakres 39-222) w grupie pacjentów i 40 $\mu\text{g/ml}$ w grupie wolontariuszy, a AUC_{inf} wyniosło 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wiązanie soli sodowej porfimeru z białkami ludzkiej surowicy wynosi około 90% i w zakresie stężeń 20-100 $\mu\text{g/ml}$ ma charakter niezależny od stężenia białek.

Eliminacja

Proces eliminacji soli sodowej porfimeru jest powolny, a średnia wartość CL_T wynosi 0,859 ml/h/kg (CV 53%).

Rozkład w surowicy ma przebieg dwuwykładniczy z wolną fazą dystrybucji i bardzo długą fazą eliminacji. Proces rozkładu rozpoczyna się po około 24 godzin od wstrzyknięcia. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 21,5 dnia (CV 26 %, zakres 264-672) w grupie pacjentów i 17 dni wśród wolontariuszy.

Szczególne grupy pacjentów

Nie oceniano wpływu zaburzenia czynności nerek lub wątroby na działanie soli sodowej porfimeru (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

Nie stwierdzono wpływu płci na parametry farmakokinetyczne z wyjątkiem t_{max} , który wyniósł 1,5 godziny u kobiet i 0,17 godziny u mężczyzn. W czasie planowanej fotoaktywacji po 40-50 godzinach od wstrzyknięcia charakterystyka farmakokinetyczna soli sodowej porfimeru była podobna u mężczyzn i u kobiet.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Sól sodowa porfimeru nie powodowała działania mutagennego w rutynowych badaniach genotoksyczności w warunkach bez dostępu światła. Po aktywacji światłem sól sodowa porfimeru wykazywała działanie mutagenne w niektórych badaniach *in vitro*.

Wyniki toksycznego wpływu na reprodukcję nie wystarczają do potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania soli sodowej porfimeru w ciąży z uwagi na brak fotoaktywacji. Podczas przeprowadzonych badań toksyczne (lecz nie teratogenne) działanie na płód wystąpiło u szczurów i królików jedynie po podaniu ocenianych dożylnych dawek (co najmniej 4 mg/kg mc.) z częstotliwością większą niż stosowana w warunkach klinicznych (raz na dobę).

Badania przedkliniczne wskazują, że związki soli sodowej porfimeru są wydalone głównie z kałem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas chlorowodorowy (dostosowanie pH)
Wodorotlenek sodu (dostosowanie pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek: 3 lata

Po odtworzeniu: wykorzystać natychmiast (w ciągu 3 godzin).

Po odtworzeniu produkt PhotoBarr należy chronić przed światłem i zużyć jak najszybciej (w ciągu 3 godzin). Wykazano, że lek zachowuje stabilność fizyko-chemiczną przez 3 godziny w temperaturze 23°C. Uwzględniając czynniki mikrobiologiczne, produkt należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i dłuższy okres przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku PhotoBarr po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na fiolce po Terminie ważności.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

75 mg proszku we fiolce ze szkła typu I o pojemności 40 ml z szarym korkiem z gumy butylowej. Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje dotyczące odtwarzania

Zawartość fiołki produktu PhotoBarr 75 mg należy rozpuścić w 31,8 ml 5% glukozy roztwór do wstrzykiwań, uzyskując gotowe stężenie soli sodowej porfimeru 2,5 mg/ml w roztworze do wstrzykiwań.

Nie używać innych rozcieńczalników. Nie mieszać produktu PhotoBarr z innymi lekami w tym samym roztworze.

Należy przygotować odpowiednią ilość fiołek z produktem PhotoBarr, aby podać pacjentowi dawkę 2 mg/kg mc. W przypadku większości pacjentów (do 75 kg mc.) wystarczające są dwie fiołki leku PhotoBarr 75 mg. Produkt PhotoBarr 15 mg podaje się w dawce jedna fiołka na każde dodatkowe 7,5 kg mc.

Rozlanie i usuwanie produktu

Rozlany produkt PhotoBarr należy zetrzeć wilgotną ściereczką. Należy unikać kontaktu produktu ze skórą i oczami ze względu na ryzyko reakcji nadwrażliwości po ekspozycji; zaleca się stosowanie gumowych rękawic ochronnych i okularów ochronnych.

Produkt PhotoBarr jest przeznaczony do jednorazowego podania. Niewykorzystane pozostałości należy usunąć.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Przypadkowa ekspozycja

Produkt PhotoBarr nie powoduje pierwotnego podrażnienia oczu ani skóry. Jednak ze względu na możliwość indukcji nadwrażliwości na światło, produkt PhotoBarr może powodować podrażnienia oczu i (lub) skóry po ekspozycji na silne światło. Ważne — podczas przygotowywania i (lub) podawania produktu należy unikać kontaktu z oczami i skórą. Po zamierzonym podaniu większej dawki i przypadkowym przedawkowaniu pacjent powinien być chroniony przed działaniem jasnego światła.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/272/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 marca 2004 r.

Data ostatniego pozwolenia: 4 marca 2009 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje na temat produktu są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Francja

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzgodni materiały informacyjne z narodowymi urzędami, aby zapewnić następujące materiały personelowi medycznemu, który zleca leczenie i (lub) wydaje produkt PhotoBarr:

- Informator dla zlecających leczenie,
- Zestaw do produktów mikroskopowych dla zlecających leczenie,
- Informator dla personelu medycznego – leczenie i monitorowanie,
- Identyfikator udziału w badaniu dla pacjenta,
- Informator dla pacjentów.

Materiały referencyjne powinny zawierać następujące *kluczowe informacje*:

Informator dla zlecających leczenie i Zestaw do produktów mikroskopowych dla zlecających leczenie

- Narzędzia edukacyjne powinny ułatwić lekarzom uzyskanie jak najkorzystniejszego profilu korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem porfimerem.
 - NIE należy stosować leczenia porfimerem u pacjentów:
 - o z rozpoznaniem ciężkiej choroby wątroby,
 - o z rozpoznaniem przetoki tchawiczo-przelykowej lub oskrzelowo-przelykowej,
 - o z podejrzeniem nadżerek dużych naczyń krwionośnych.
- Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby wątroby o umiarkowanym nasileniu.
- Przed rozpoczęciem leczenia
 - o Należy ocenić typ skóry pacjenta.
 - o Należy poinformować pacjentów, że porfimer wykazuje bardzo długi okres półtrwania oraz że substancja ulega aktywacji pod wpływem światła.
 - o Pacjenci powinni unikać ekspozycji na światło przez 60-90 dni po podaniu leku.
 - o Wszyscy pacjenci powinni wiedzieć, że substancje blokujące promieniowanie UV nie chronią przed światłem widzialnym powodującym aktywację porfimeru.
 - o Pacjenci powinni wiedzieć o możliwych czynnikach ryzyka (fototyp skóry i zaburzenie funkcji wątroby).

- o Należy pouczyć pacjentów, by zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią objawy lub dolegliwości sugerujące nadwrażliwość na światło podczas leczenia porfimerem lub po jego zakończeniu.

Informator dla personelu medycznego — leczenie i monitorowanie

- Duże znaczenie ma ściśle przestrzeganie poszczególnych etapów przygotowywania i podawania porfimeru.
- Duże znaczenie ma podanie właściwej dawki światła i odpowiednie ustawienie parametrów lasera.
- Wszelkie pozostałości niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Personel medyczny powinien znać działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia lub wkrótce po jego zakończeniu, a także metody leczenia działań niepożądanych.
- Należy uprzedzić pacjentów o możliwości długotrwałych działań niepożądanych (zwłaszcza nadwrażliwości na światło) oraz poinformować, że w razie ich wystąpienia należy zgłosić się do lekarza.
- W Identyfikatorze udziału w badaniu dla pacjenta należy zapisać fototyp skóry pacjenta i datę wstrzyknięcia leku.

Identyfikator udziału w badaniu dla pacjenta

- Pacjent musi okazać identyfikator każdemu lekarzowi prowadzącemu leczenie.
- Informacje, że produkt PhotoBarr:
 - o Pozostaje w organizmie przez 60-90 dni po wstrzyknięciu.
 - o Jest aktywowany pod wpływem światła widzialnego.
 - o Zwiększa ryzyko nadwrażliwości na światło.
 - o W większości przypadków wywołuje zaczerwienienie i dyskomfort w obrębie ekspozowanej skóry; może również wywoływać ciężkie odczyny nadwrażliwości na światło.
 - o Dostępne na rynku produkty z filtrami przeciwsłonecznymi nie zapobiegają reakcji nadwrażliwości na światło.
 - o Nadwrażliwości na światło można zapobiec jedynie przez unikanie ekspozycji na słońce przez 90 dni po wstrzyknięciu produktu PhotoBarr.
- Pacjenci z ciężką chorobą (np. marskością) wątroby nie powinni otrzymywać leczenia produktem PhotoBarr.
- Lekarz powinien ocenić fototyp skóry pacjenta.
- Identyfikator powinien zawierać pole, w którym lekarz zapisze fototyp skóry i datę wstrzyknięcia.

Informator dla pacjentów

- Krótkie informacje wprowadzające i opis przełyku Barretta oraz dysplazji dużego stopnia.
- Informacja o terapii fotodynamicznej.
- Pacjenci z rozpoznaniem ciężkiej choroby wątroby powinni o niej zawiadomić lekarza **przed** rozpoczęciem leczenia.
- Informacje, że produkt PhotoBarr:
 - o Pozostaje w organizmie przez 60-90 dni po wstrzyknięciu.
 - o Jest aktywowany pod wpływem światła widzialnego.
 - o Zwiększa ryzyko nadwrażliwości na światło.
 - o W większości przypadków wywołuje zaczerwienienie i dyskomfort w obrębie ekspozowanej skóry; może również wywoływać ciężkie odczyny nadwrażliwości na światło.
 - o Dostępne produkty z filtrami przeciwsłonecznymi nie zapobiegają nadwrażliwości na światło.

- Nadwrażliwości na światło można zapobiec jedynie przez unikanie ekspozycji na słońce przez 90 dni po wstrzyknięciu produktu PhotoBarr.
- Ważne: jeśli po leczeniu produktem PhotoBarr wystąpi ekspozycja na światło słoneczne, pacjent powinien to zgłosić lekarzowi.
- Pacjenci powinni znać możliwe działania niepożądane.

- **INNE WARUNKI**

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań oraz dodatkowych czynności w zakresie nadzoru farmakologicznego zgodnie Planem zarządzania ryzykiem (PZR) w wer. 2, zamieszczonym w module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu oraz ewentualnych kolejnych nowelizacji PZR uzgodnionych z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z zaleceniem CHMP na temat systemów zarządzania ryzykiem związanym z produktami leczniczymi do stosowania u ludzi, zaktualizowany dokument RMP należy przedłożyć wraz z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

Należy również przedłożyć aktualny dokument RMP.

- Jeśli pojawiają się nowe informacje, które mogą wpływać na aktualne warunki bezpieczeństwa, Plan nadzoru farmakologicznego oraz metody ograniczania ryzyka.
- W ciągu 60 dni od wystąpienia ważnego zdarzenia („kamienia milowego”) w zakresie nadzoru farmakologicznego lub minimalizacji ryzyka.
- Na żądanie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Kartonik 15 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PhotoBarr 15 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Sól sodowa porfimeru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 15 mg soli sodowej porfimeru. Po odtworzeniu każdy ml zawiera 2,5 mg soli sodowej porfimeru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas chlorowodorowy, wodorotlenek sodu (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.
Po odtworzeniu chronić przed światłem i wykorzystać w ciągu 3 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/272/001

13. NUMER SERII

Numer serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka 15 mg - 7 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

PhotoBarr 15 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Sól sodowa porfimeru

Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku..

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Numer serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

15 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Kartonik 75 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PhotoBarr 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Sól sodowa porfimeru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 75 mg soli sodowej porfimeru.
Po odtworzeniu każdy ml każdy ml zawiera 2,5 mg soli sodowej porfimeru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas chlorowodorowy, wodorotlenek sodu (dostosowanie pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.
Po odtworzeniu chronić przed światłem i wykorzystać w ciągu 3 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pinnacle Biologics B.V.

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/272/002

13. NUMER SERII

Numer serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka 75 mg - 40 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

PhotoBarr 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Sól sodowa porfimeru

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Numer serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

75 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

PhotoBarr 15 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Sól sodowa porfimeru

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PhotoBarr i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PhotoBarr
3. Jak stosować lek PhotoBarr
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PhotoBarr
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PHOTOBARR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

PhotoBarr to substancja fotouczulająca stosowana w leczeniu fotodynamicznym (PDT) wraz z czerwonym światłem emitowanym przez laser atermiczny (niepowodujący oparzeń). Leczenie PDT umożliwia wybiórcze uszkodzenie nieprawidłowych komórek.

Lek PhotoBarr stosuje się do usuwania dysplazji dużego stopnia (komórki z atypowymi zmianami zwiększającymi ryzyko nowotworu) u pacjentów z przełykiem Barretta.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PHOTOBARR

Kiedy nie stosować leku PhotoBarr

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na sól sodową porfimeru, inne porfiryny lub na którykolwiek z pozostałych składników leku PhotoBarr (wymienione w punkcie 6 „Co zawiera lek PhotoBarr”)
- jeśli u pacjenta rozpoznano porfirię
- jeśli u pacjenta rozpoznano połączenie (przetokę) pomiędzy przełykiem a drogami oddechowymi
- jeśli u pacjenta rozpoznano żylaki żył przełyku lub nadżerki dużych naczyń krwionośnych
- jeśli u pacjenta rozpoznano wrzody w przełyku
- jeśli pacjent cierpi na ciężką chorobę wątroby lub nerek.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek PhotoBarr

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli

- pacjent przyjmuje inne leki (patrz poniżej)
- cierpi na chorobę wątroby lub nerek
- u członków rodziny pacjenta występowały zaćmy
- pacjent ma 75 lat lub więcej
- u pacjenta aktualnie lub w przeszłości rozpoznano chorobę serca lub płuc.

Ze względu na brak doświadczenia nie zaleca się stosowania leku PhotoBarr u dzieci i młodzieży przed ukończeniem 18 lat.

Stosowanie leku PhotoBarr z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Niektóre inne leki, np. antybiotyki lub leki przeciwcukrzycowe, mogą nasilać reakcję nadwrażliwości na światło.

Stosowanie leku PhotoBarr z jedzeniem i piciem

Zastosowanie światła laserowego spowoduje trudności w połykaniu (ból, nudności i wymioty), dlatego zaleca się przyjmowanie przez kilka dni (w niektórych przypadkach do 4 tygodni) wyłącznie pokarmów w płynie. Jeśli jedzenie lub picie stanie się niemożliwe lub w razie utrzymujących się wymiotów należy ponownie zwrócić się do szpitala o pomoc medyczną.

Ciąża i karmienie piersią

Leku PhotoBarr nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas stosowania leku PhotoBarr i do 90 dni po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

Przed rozpoczęciem stosowania leku PhotoBarr należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas naświetlenia pacjent może otrzymać środek o działaniu uspokajającym. W takim przypadku pacjent powinien unikać wszelkich czynności wymagających napięcia uwagi, np. prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PHOTOBARR

Jak działa terapia fotodynamiczna (PDT)?

Jeden cykl PDT obejmuje jedno podanie leku PhotoBarr oraz jedno lub dwa naświetlenia światłem laserowym. Aby uzyskać jak najlepszą reakcję pacjenta na leczenie, konieczne może być podanie do 3 cykli PDT w co najmniej 90-dniowych odstępach.

Wstrzyknięcie leku PhotoBarr: Pacjent otrzyma lek PhotoBarr w postaci jednego dożylnego wstrzyknięcia (2 mg na kg mc.), a po upływie 40-50 godzin odbędzie się naświetlenie. Czerwonobrazowy roztwór zostanie powoli (w ciągu 3-5 min) wstrzyknięty do żyły w dole łokciowym.

Leczenie światłem laserowym: Lekarz wprowadzi endoskop (urządzenie umożliwiające oglądanie niektórych narządów wewnątrz ciała) i zastosuje naświetlenie światłem czerwonego lasera niewywołującym oparzeń. Pacjent może otrzymać drugie naświetlenie po 96-120 godzinach po wstrzyknięciu leku PhotoBarr.

Aby zminimalizować dyskomfort, pacjent otrzyma środek uspokajający oraz miejscowy środek przeciwbólowy.

Co powinien zrobić pacjent w przypadku pominięcia naświetlenia światłem lasera?

Leczenie wymaga zastosowania zarówno leku, jak i światła lasera. W przypadku opuszczenia wizyty w celu naświetlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje o dalszym postępowaniu.

Jak unikać reakcji nadwrażliwości na światło?

Reakcje nadwrażliwości na światło to bardzo częste działania niepożądane leku PhotoBarr, występujące częściej niż u 2 na 3 leczonych osób. Objawy obejmują wówczas głównie odczyny podobne do oparzeń słonecznych, np. łagodne zaczerwienienie odsłoniętej skóry, zwykle twarzy i rąk. Należy unikać narażenia skóry i oczu na światło przez **90 dni** po wstrzyknięciu leku PhotoBarr (lub dłużej w przypadku osób z chorobami wątroby).

Ponieważ lek PhotoBarr jest aktywowany przez światło o barwie czerwonej, filtry chroniące przed światłem ultrafioletowym (UV) nie zabezpieczają przed reakcjami nadwrażliwości na światło.

Bezpośrednie światło słoneczne:

Przed udaniem się na zabieg wstrzyknięcia leku PhotoBarr pacjent powinien przygotować w mieszkaniu odpowiednie zasłony i firanki chroniące przed intensywnym światłem słonecznym. Jeśli pacjent opuszcza mieszkanie w ciągu dnia (również w pochmurne dni lub podczas podróży samochodem), należy stosować następujące środki ostrożności:

- należy zakryć możliwie jak największą powierzchnię ciała przez założenie koszuli z długimi rękawami, spodni, skarpet, butów, rękawiczek i kapelusza z szerokim rondem;
- należy założyć ciemne okulary przeciwsłoneczne chroniące oczy;
- należy zabrać na wizytę okulary przeciwsłoneczne i odpowiednie ubranie chroniące odkryte części ciała, ponieważ po wstrzyknięciu pacjent stanie się nadwrażliwy na światło.

Światło w zamkniętych pomieszczeniach:

Należy unikać bezpośredniej ekspozycji na jasne światło w zamkniętych pomieszczeniach, w tym światło lamp dentystycznych, na salach operacyjnych lub jarzeńówek oraz przebywania w pobliżu nieosłoniętych żarówek.

Jednak w celu przyspieszenia naturalnego rozkładu leku w organizmie wskazana jest ekspozycja skóry na niezbyt silne światło w zamkniętych pomieszczeniach. Nie ma konieczności pozostawiania w zacienionych pomieszczeniach.

Test nadwrażliwości skóry na światło

Po około 90 dniach od wstrzyknięcia leku PhotoBarr należy wykonać test oceniający nadwrażliwość skóry na światło:

W papierowej torebce należy wyciąć otwór o średnicy ok. 5 cm, a następnie założyć torebkę na rękę lub łokieć (nie zakładać na twarz).

Odsłonić niewielki obszar skóry i przez 10 minut wystawić na działanie światła słonecznego.

Po upływie jednego dnia ocenić, czy nie występują czerwone plamy, obrzęki lub pęcherze.

- Jeśli te objawy nie pojawiają się na eksponowanym obszarze, można stopniowo powrócić do normalnych zajęć na wolnym powietrzu, ograniczając jednak ekspozycję na światło słoneczne w godzinach południowych.
- Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy nadal stosować ochronę przed intensywnym światłem przez dwa kolejne tygodnie, a następnie powtórzyć test skórny.

Jeśli pacjent planuje wakacje w miejscu o silniejszym nasłonecznieniu, należy pamiętać o powtórzeniu testu skóry szczególnie, jeśli niektóre obszary skóry nie były eksponowane na działanie słońca od czasu podania leku PhotoBarr.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, PhotoBarr może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

U wszystkich pacjentów przyjmujących lek PhotoBarr występuje nadwrażliwość na światło i w związku z tym pacjenci muszą przestrzegać środków ostrożności w celu unikania bezpośredniego światła słonecznego i intensywnego światła wewnątrz pomieszczeń (patrz powyżej punkt *Jak uniknąć reakcji nadwrażliwości na światło?*).

Należy **jak najszybciej** powiadomić lekarza, jeśli:

- pacjent zauważy zmiany widzenia (należy wówczas zgłosić się do okulisty);
- jeśli pacjent nie jest w stanie niczego połykać lub wystąpią wielokrotne wymioty.

Poniżej podano kategorie częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często:	Częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów
Często:	U 1 do 10 na 100 na leczonych pacjentów

Niezbyt często	U 1 do 10 na 1 000 na leczonych pacjentów
Rzadko:	U 1 do 10 na 10 000 na leczonych pacjentów
Bardzo rzadko:	Rzadziej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów
Nie znana	Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Bardzo częste działania niepożądane

- gorączka
- reakcje nadwrażliwości na światło (patrz również punkt 3)
- wymioty, nudności
- zwężenie przełyku, trudności i ból podczas połykania
- zaparcia, odwodnienie

Częste działania niepożądane

- bóle grzbietu, rąk i nóg, ból wywołany leczeniem
- bóle głowy, rozdrażnienie, uczucie łaskotania, trudności ze snem
- sztywność mięśni brzucha, ból brzucha, wymioty krwią,
- zaburzenia przełyku, np. owrzodzenia, podrażnienie lub zwężenie
- luźne stolce, ciemne (smoliste) stolce, ból gardła, czkawka, odbijania
- obecność płynu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, szybka akcja serca, brak tchu, dreszcze z powodu wysokiej gorączki, drżenia
- zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, uczucie zmęczenia, utrata smaku
- owrzodzenia skóry, wysypki, swędzenie, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, zadrapania, blizny, nieprawidłowa tkanka, zgrubienie skóry, bardzo małe torbiele skóry, sucha i delikatna skóra

Niezbyt częste działania niepożądane

- trudności w oddychaniu, zmniejszenie zawartości tlenu we krwi, krztuszenie się, obrzęk dróg oddechowych, płyn w drogach oddechowych, brak tchu podczas aktywności fizycznej, świszczący oddech, odkrztuszanie większej ilości wydzieliny, odkrztuszanie krwi, zatłoczony nos
- zakażenie płuc, zakażenie zatok przynosowych
- ból w klatce piersiowej lub zawał serca, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze, nieprzyjemne uczucie w klatce piersiowej
- nieprawidłowe wyniki testów krwi, w tym zwiększenie liczby białych krwinek, małe stężenie potasu
- krwawienie, utrata krwi, podatność na siniaczenie
- rozwój piersi u mężczyzn, niezdolność do oddawania moczu, nietolerancja temperatury, zimne poty, pocenie się w nocy
- uogólnione obrzęki i ból, ból kości i stawów oraz klatki piersiowej, sztywność stawów, zapalenie tkanek pięty
- dreszcze, pobudzenie, zawroty głowy, drętwienia, nagłe zaczerwienienie skóry, złe samopoczucie
- utrata słuchu, uczucie dzwonięcia w uszach, obrzęk tkanek wokół oczu, ból oka
- wysypka, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie grzybicze paznokci, zakażenie skóry, tworzenie pęcherzyków, swędzenie skóry, tworzenie bliznowców, bolesnych blizn, strupów, znamion skórnych, zaburzenia wzrostu włosów

Działania niepożądane o nieznanym częstości

- infekcje płucne
- obniżona liczba erytrocytów w krwi
- zaćma
- zmiany chorobowe w jelitach, nieprawidłowy otwór między tchawicą a przełykiem
- reakcje alergiczne
- zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych, blokada tętnic, zapalenie żyły

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PHOTOBARR

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku PhotoBarr po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na fiolce po Terminie ważności.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu lek PhotoBarr należy chronić przed światłem i natychmiast zużyć (w ciągu 3 godzin). Wykazano, że lek zachowuje stabilność fizyko-chemiczną przez okres 3 godzin w temperaturze 23°C. Uwzględniając czynniki mikrobiologiczne, produkt należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres przechowywania oraz warunki przechowywania.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek PhotoBarr

- Substancją czynną jest sól sodowa porfimeru. Jedna fiolka zawiera 15 mg soli sodowej porfimeru. 1 ml rozpuszczonego roztworu zawiera 2,5 mg soli sodowej porfimeru.
- Inne składniki to kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu (dostosowanie pH).

Jak wygląda lek PhotoBarr i co zawiera opakowanie

PhotoBarr jest czerwono-brązowym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W kartoniku znajduje się jedna jednorazowa fiolka.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

PhotoBarr 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Sól sodowa porfimeru

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest PhotoBarr i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem PhotoBarr
3. Jak stosować PhotoBarr
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PhotoBarr
6. Inne informacje

1. CO TO JEST PHOTOBARR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

PhotoBarr to substancja fotouczulająca stosowana w leczeniu fotodynamicznym (PDT) wraz z czerwonym światłem emitowanym przez laser atermiczny (niepowodujący oparzeń). Leczenie PDT umożliwia wybiórcze uszkodzenie nieprawidłowych komórek.

Lek PhotoBarr stosuje się do usuwania dysplazji wysokiego stopnia (komórki z atypowymi zmianami zwiększającymi ryzyko nowotworu) u pacjentów z przełykiem Barretta.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PHOTOBARR

Kiedy nie stosować leku PhotoBarr

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na sól sodową porfimeru, inne porfiryny lub na którykolwiek z pozostałych składników leku PhotoBarr (wymienione w punkcie 6 "Co zawiera lek PhotoBarr")
- jeśli u pacjenta rozpoznano porfirię
- jeśli u pacjenta rozpoznano połączenie (przetokę) pomiędzy przełykiem a drogami oddechowymi
- jeśli u pacjenta rozpoznano żylaki żył przełyku lub nadżerki dużych naczyń krwionośnych
- jeśli u pacjenta rozpoznano wrzody w przełyku o określonej średnicy
- jeśli pacjent cierpi na ciężką chorobę wątroby lub nerek.
- jeśli pacjent cierpi na ciężką chorobę wątroby lub nerek.

Kiedy zachować ostrożność stosując PhotoBarr

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli

- pacjent przyjmuje inne leki (patrz poniżej)
- cierpi na chorobę wątroby lub nerek
- u członków rodziny pacjenta występowały zaćmy
- pacjent ma 75 lat lub więcej
- u pacjenta aktualnie lub w przeszłości rozpoznano chorobę serca lub płuc.

Stosowanie leku PhotoBarr z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Niektóre inne leki, np. antybiotyki i (lub) leki przeciwcukrzycowe, mogą nasilać reakcję nadwrażliwości na światło.

Stosowanie leku PhotoBarr z jedzeniem i piciem

Zastosowanie światła laserowego spowoduje trudności w połykaniu (ból, nudności i wymioty), dlatego zaleca się przyjmowanie przez kilka dni (w niektórych przypadkach do 4 tygodni) wyłącznie pokarmów w płynie.

Jeśli jedzenie lub picie stanie się niemożliwe lub w razie utrzymujących się wymiotów należy ponownie zwrócić się do szpitala o pomoc medyczną.

Ciąża i karmienie piersią

Leku PhotoBarr nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas stosowania leku PhotoBarr i do 90 dni po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

Przed rozpoczęciem stosowania leku PhotoBarr należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas naświetlenia pacjent może otrzymać środek o działaniu uspokajającym. W takim przypadku pacjent powinien unikać wszelkich czynności wymagających napięcia uwagi, np. prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ PHOTOBARR

Jak działa terapia fotodynamiczna (PDT)?

Jeden cykl PDT obejmuje jedno podanie leku PhotoBarr plus jedno lub dwa naświetlania światłem laserowym.

Aby uzyskać jak najlepszą reakcję pacjenta na leczenie, konieczne może być podanie do 3 cykli PDT w co najmniej 90-dniowych odstępach.

Wstrzyknięcie leku PhotoBarr: Pacjent otrzyma lek PhotoBarr w postaci jednego dożylnego wstrzyknięcia (2 mg na kg mc.), a po upływie 40-50 godzin odbędzie się naświetlanie. Czerwonawo-brązowy roztwór zostanie powoli (w ciągu 3-5 min) wstrzyknięty do żyły w dole łokciowym.

Leczenie światłem laserowym: Lekarz wprowadzi endoskop (urządzenie umożliwiające oglądanie niektórych narządów wewnątrz ciała) i zastosuje naświetlanie światłem czerwonego lasera niewywołującym oparzeń. Pacjent może otrzymać drugie naświetlenie po 96-120 godzinach po wstrzyknięciu leku PhotoBarr. Aby zminimalizować dyskomfort, pacjent otrzyma środek uspokajający oraz miejscowy środek przeciwbólowy.

Co powinien zrobić pacjent w przypadku pominięcia naświetlenia światłem lasera?

Leczenie wymaga zastosowania zarówno leku jak i światła lasera. W przypadku opuszczenia wizyty w celu naświetlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje o dalszym postępowaniu.

Jak unikać reakcji nadwrażliwości na światło?

Reakcje nadwrażliwości na światło to bardzo częste działania niepożądane leku PhotoBarr, występujące częściej niż u 2 na 3 leczonych osób. Objawy obejmują wówczas głównie odczyny podobne do oparzeń słonecznych, np. łagodne zaczerwienienie odsłoniętej skóry, zwykle twarzy i rąk.

Należy unikać narażenia skóry i oczu na światło przez **90 dni** po wstrzyknięciu leku PhotoBarr (lub dłużej w przypadku osób z chorobami wątroby).

Ponieważ lek PhotoBarr jest aktywowany przez światło o barwie czerwonej, filtry chroniące przed światłem ultrafioletowym (UV) nie zabezpieczają przed reakcjami nadwrażliwości na światło.

Bezpośrednie światło słoneczne

Przed udaniem się na zabieg wstrzyknięcia leku PhotoBarr pacjent powinien przygotować w mieszkaniu odpowiednie zasłony i firanki chroniące przed intensywnym światłem słonecznym. Jeśli pacjent opuszcza mieszkanie w ciągu dnia (również w pochmurne dni lub podczas podróży samochodem), należy stosować następujące środki ostrożności:

- należy zakryć możliwie jak największą powierzchnię ciała przez założenie koszuli z długimi rękawami, spodni, skarpet, butów, rękawiczek i kapelusza z szerokim rondem;
- należy założyć ciemne okulary przeciwsłoneczne chroniące oczy;
- należy zabrać na wizytę okulary przeciwsłoneczne i odpowiednie ubranie chroniące odkryte części ciała, ponieważ po wstrzyknięciu pacjent stanie się nadwrażliwy na światło.

Światło w zamkniętych pomieszczeniach

Należy unikać bezpośredniej ekspozycji na jasne światło w zamkniętych pomieszczeniach, w tym światło lamp dentystycznych, na salach operacyjnych lub jarzeńówek oraz przebywania w pobliżu nieosłoniętych żarówek.

Jednak w celu przyspieszenia naturalnego rozkładu leku w organizmie wskazana jest ekspozycja skóry na niezbyt silne światło w zamkniętych pomieszczeniach. Nie ma konieczności pozostawiania w zacienionych pomieszczeniach.

Test nadwrażliwości skóry na światło

Po około 90 dniach od wstrzyknięcia leku PhotoBarr należy wykonać test oceniający nadwrażliwość skóry na światło:

W papierowej torebce należy wyciąć otwór o średnicy ok. 5 cm, a następnie założyć torebkę na rękę lub łokieć (nie zakładać na twarz).

Odsłonić niewielki obszar skóry i przez 10 minut wystawić na działanie światła słonecznego.

Po upływie jednego dnia ocenić, czy nie występują czerwone plamy, obrzęki lub pęcherze.

- Jeśli te objawy nie pojawią się na eksponowanym obszarze, można stopniowo powrócić do normalnych zajęć na wolnym powietrzu, ograniczając jednak ekspozycję na światło słoneczne w godzinach południowych.
- Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy nadal stosować ochronę przed intensywnym światłem przez dwa kolejne tygodnie, a następnie powtórzyć test skórny.

Jeśli pacjent planuje wakacje w miejscu o silniejszym nasłonecznieniu, należy pamiętać o powtórzeniu testu skóry szczególnie, jeśli niektóre obszary skóry nie były eksponowane na działanie słońca od czasu podania leku PhotoBarr.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, PhotoBarr może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U wszystkich pacjentów przyjmujących lek PhotoBarr występuje nadwrażliwość na światło i w związku z tym pacjenci muszą przestrzegać środków ostrożności w celu unikania bezpośredniego światła słonecznego i intensywnego światła wewnątrz pomieszczeń (patrz powyżej punkt Jak uniknąć reakcji nadwrażliwości na światło?).

Należy **jak najszybciej** powiadomić lekarza, jeśli:

- pacjent zauważy zmiany widzenia (należy wówczas zgłosić się do okulisty);
- jeśli pacjent nie jest w stanie niczego połykać lub wystąpią wielokrotne wymioty.

Poniżej podano kategorie częstości występowania działań niepożądanych.

Bardzo często:	Częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów
Często:	U 1-10 na 100 na leczonych pacjentów
Niezbyt często	U 1-10 na 1 000 na leczonych pacjentów
Rzadko:	U 1-10 na 10 000 na leczonych pacjentów
Bardzo rzadko:	Rzadziej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów
Nie znana	Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Bardzo częste działania niepożądane

- gorączka
- reakcje nadwrażliwości na światło (patrz również punkt 3)
- wymioty, nudności
- zwężenie przełyku, trudności i ból podczas połykania
- zaparcia, odwodnienie

Częste działania niepożądane

- bóle grzbietu, rąk i nóg, ból wywołany leczeniem
- bóle głowy, rozdrażnienie, uczucie łaskotania, trudności ze snem
- sztywność mięśni brzucha, ból brzucha, wymioty krwią,
- zaburzenia przełyku, np. owrzodzenia, podrażnienie lub zwężenie
- luźne stolce, ciemne (smoliste) stolce, ból gardła, czkawka, odbijania
- obecność płynu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, szybka akcja serca, brak tchu, dreszcze z powodu wysokiej gorączki, drżenia
- zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, uczucie zmęczenia, utrata smaku
- owrzodzenia skóry, wysypki, swędzenie, pokrzywka, zmiana zabarwienia skóry, zadrapania, blizny, nieprawidłowa tkanka, zgrubienie skóry, bardzo małe torbiele skóry, sucha i delikatna skóra

Niezbyt częste działania niepożądane

- trudności w oddychaniu, zmniejszenie zawartości tlenu we krwi, krztuszenie się, obrzęk dróg oddechowych, płyn w drogach oddechowych, brak tchu podczas aktywności fizycznej, świszczący oddech, odkrztuszanie większej ilości wydzieliny, odkrztuszanie krwi, zatłoczony nos
- zakażenie płuc, zakażenie zatok przynosowych
- ból w klatce piersiowej lub zawał serca, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze, nieprzyjemne uczucie w klatce piersiowej
- nieprawidłowe wyniki testów krwi, w tym zwiększenie liczby białych krwinek, małe stężenie potasu
- krwawienie, utrata krwi, podatność na siniaczenie
- rozwój piersi u mężczyzn, niezdolność do oddawania moczu, nietolerancja temperatury, zimne poty, pocenie się w nocy
- uogólnione obrzęki i ból, ból kości i stawów oraz klatki piersiowej, sztywność stawów, zapalenie tkanek pięty
- dreszcze, pobudzenie, zawroty głowy, drętwienia, nagle zaczerwienienie skóry, złe samopoczucie
- utrata słuchu, uczucie dzwonienia w uszach, obrzęk tkanek wokół oczu, ból oka
- wysypka, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie grzybicze paznokci, zakażenie skóry, tworzenie pęcherzyków, swędzenie skóry, tworzenie bliznowców, bolesnych blizn, strupów, znamion skórnych, zaburzenia wzrostu włosów

Działania niepożądane o nieznanej częstości

- infekcje płucne
- obniżona liczba erytrocytów w krwi
- zaćma
- zmiany chorobowe w jelitach, nieprawidłowy otwór między tchawicą a przełykiem

- reakcje alergiczne
- zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych, blokada tętnic, zapalenie żyły

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PHOTOBARR

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku PhotoBarr po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na fiolce po Terminie ważności.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu lek PhotoBarr należy chronić przed światłem i natychmiast zużyć (w ciągu 3 godzin). Wykazano, że lek zachowuje stabilność fizyko-chemiczną przez okres 3 godzin w temperaturze 23°C. Uwzględniając czynniki mikrobiologiczne, produkt należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres przechowywania oraz warunki przechowywania.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek PhotoBarr

- Substancją czynną jest sól sodowa porfimeru. Jedna fiolka zawiera 75 mg soli sodowej porfimeru.
- Inne składniki to kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu (do regulacji pH).

Jak wygląda lek PhotoBarr i co zawiera opakowanie

PhotoBarr jest czerwono-brązowym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

W kartoniku znajduje się jedna jednorazowa fiolka.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.