

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PhotoBarr 15 mg pulbere pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține porfimer sodic 15 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține porfimer sodic 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere liofilizată sau liofilizat de culoare roșu-închis până la roșu maroniu.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Terapia fotodinamică (TFD) cu PhotoBarr este indicată pentru ablația displaziei grave (DG) la pacienții cu Esofag Barrett (EB).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Terapia fotodinamică cu PhotoBarr trebuie efectuată numai de către sau sub supravegherea unui medic cu experiență în proceduri cu laser endoscopic. Medicamentul trebuie administrat numai dacă există disponibilitatea imediată de material și personal cu experiență în evaluarea și tratamentul anafilaxiei.

#### Doze

Doza recomandată de PhotoBarr este de 2 mg/kg.

Soluția PhotoBarr reconstituită (ml) =  $\frac{\text{greutatea pacientului (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$  = 0,8 x greutatea pacientului

2,5 mg/ml

După reconstituire, PhotoBarr este o soluție opacă, de culoare roșu-închis până la roșu-maroniu.

Trebuie utilizate numai soluțiile fără particule și fără semne vizibile de deteriorare.

Terapia fotodinamică cu PhotoBarr este un proces în două etape care necesită administrarea atât a medicamentului cât și a luminii. Un ciclu de TFD constă dintr-o injecție și una sau două aplicări de lumină.

În cazul în care DG persistă, pot fi efectuate alte cicluri de tratament (până la maxim trei cicluri) (separate de cel puțin 90 de zile) pentru a crește rata de răspuns. Aceasta trebuie echilibrată cu creșterea ratei de formare a stricturii (vezi pct. 4.8 și pct. 5.1).

Evoluția spre cancer a fost asociată cu numărul de cicluri de TFD administrate. Pacienții care au primit un ciclu de TFD au fost expuși unui risc mai mare de evoluție spre cancer decât pacienții care au primit două sau trei cicluri de TFD (50% față de 39% și respectiv 11% )

#### Mod de administrare

Pentru instrucțiuni de reconstituire înainte de administrare, vezi pct. 6 .6.

Medicii trebuie să fie instruiți în utilizarea TFD. Prima fază constă în injectarea intravenoasă lentă de PhotoBarr. A doua etapă a terapiei constă în iluminarea cu laser la 40-50 ore de la injectarea PhotoBarr. Pacienților li se poate aplica o a doua iluminare cu laser la 96-120 ore după administrare.

PhotoBarr trebuie administrat sub forma unei singure injecții intravenoase lente, cu durata de 3-5 minute. Dacă accidental injecția este administrată paravenos, țesutul paravenos poate fi lezat. De aceea, trebuie să se acționeze cu prudență pentru a preveni extravazarea la locul injecției. Dacă are loc extravazarea, zona trebuie protejată de lumină cel puțin 90 de zile. Nu se cunoaște niciun beneficiu al injectării locului extravazării cu altă substanță.

La aproximativ 40-50 de ore de la administrarea de PhotoBarr, trebuie administrată lumină prin intermediul unui difuzor cu fibre optice care trece prin canalul central al unui balon de centrare. Alegerea asocierii difuzor cu fibre optice/balon va depinde de lungimea esofagului care trebuie tratat (Tabel 1).

Tabelul 1. Asocierea difuzor cu fibre optice/balon<sup>a</sup>

| Lungimea mucoasei Barrett tratate (cm) | Dimensiunea difuzorului cu fibre optice (cm) | Dimensiunea ferestrei balonului (cm) |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|
| 6-7                                    | 9                                            | 7                                    |
| 4-5                                    | 7                                            | 5                                    |
| 1-3                                    | 5                                            | 3                                    |

<sup>a</sup> Acolo unde este posibil, segmentul EB selectat pentru tratament trebuie să includă margini de țesut normale de câțiva milimetri la capătul proximal și distal.

#### *Doza de lumină*

Fotoactivarea este controlată de doza totală de lumină furnizată. Obiectivul este acela de a expune și de a trata toate zonele de DG și lungimea totală a EB. Doza de lumină administrată va fi 130 Jouli/cm (J/cm) din lungimea difuzorului utilizând un balon de centrare. Pe baza studiilor preclinice, intensitatea acceptabilă a luminii pentru asocierea balon/difuzor se înscrie între 175-270 mW/cm din difuzor.

Pentru a calcula doza de lumină, se aplică următoarea ecuație de dozimetrie a luminii pentru toate difuzoarele cu fibre optice:

$$\text{Doza de lumină (J/cm)} = \frac{\text{putere produsă de difuzor (W)} \times \text{durata tratamentului (sec)}}{\text{Lungimea difuzorului (cm)}}$$

Tabelul 2 descrie setările care pot fi utilizate pentru a furniza doza în cel mai scurt timp (intensitatea luminii de 270 mW/cm). A doua opțiune (intensitatea luminii 200 mW/cm) a fost deja inclusă, unde este cazul, pentru a accepta lasere cu o capacitate totală care nu depășește 2,5 W.

**Tabelul 2. Putere produsă cu fibre optice și durata tratamentului care trebuie administrat 130 J/cm din lungimea difuzorului utilizând balonul de centrare**

| Lungimea ferestrei balonului (cm) | Lungimea difuzorului (cm) | Intensitatea luminii (mW/cm) | Puterea care trebuie emisă de difuzor <sup>a</sup> (W) | Durata tratamentului (sec) | Durata tratamentului (min:sec) |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 3                                 | 5                         | 270                          | 1.35                                                   | 480                        | 8:00                           |
| 5                                 | 7                         | 270<br>200                   | 1.90<br>1.40                                           | 480<br>650                 | 8:00<br>10:50                  |
| 7                                 | 9                         | 270<br>200                   | 2.44<br>1.80                                           | 480<br>650                 | 8:00<br>10:50                  |

<sup>a</sup>Măsurată prin imersiunea difuzorului în cuva wattmetrului și măbind treptat puterea laserului. Notă: Nu este necesară o putere de la laser mai mare de 1,5 ori puterea produsă de difuzor. Dacă este nevoie de mai mult, sistemul trebuie verificat.

Sunt utilizate difuzoare scurte cu fibre optice ( $\leq 2,5$  cm) pentru a pretrata nodulii cu o lungime de difuzor de 50 J/cm înaintea unui tratament obișnuit cu balon în prima ședință cu lumină laser sau pentru tratamentul repetat al zonelor "scăpate din vedere" după prima ședință cu lumină. Pentru acest tratament, difuzorul cu fibre optice este utilizat fără balon, iar intensitatea luminii trebuie să fie 400 mW/cm. Tabelul 3 include puterea produsă de fibrele optice și durata tratamentului utilizând o intensitate luminoasă de 400 mW/cm.

**Tabelul 3. Difuzoarele cu fibre optice scurte utilizate fără balon de centrare furnizează o lungime a difuzorului de 50 J/cm la o intensitate a luminii de 400 mW/cm**

| Lungimea difuzorului (cm) | Puterea care trebuie emisă de difuzor <sup>a</sup> (W) | Durata tratamentului (sec) | Durata tratamentului (min:sec) |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 1.0                       | 0.4                                                    | 125                        | 2:05                           |
| 1.5                       | 0.6                                                    | 125                        | 2:05                           |
| 2.0                       | 0.8                                                    | 125                        | 2:05                           |
| 2.5                       | 1.0                                                    | 125                        | 2:05                           |

<sup>a</sup>Măsurată prin imersiunea difuzorului în cuva wattmetrului și măbind treptat puterea laserului. Notă: Nu este necesară o putere de la laser mai mare de 1,5 ori puterea produsă de difuzor. Dacă este nevoie de mai mult, sistemul trebuie verificat.

#### *Prima aplicare a luminii*

Cel mult 7 cm din membrana mucoasă Barrett sunt tratați la prima ședință de lumină utilizând un balon de centrare de mărime adecvată și un difuzor cu fibre optice (Tabel 1). Acolo unde este posibil, segmentul selectat pentru prima aplicare a luminii trebuie să includă toate zonele de DG. De asemenea, unde este posibil, segmentul EB selectat pentru primele aplicări de lumină trebuie să includă o margine de țesut normal de câțiva milimetri la capătul proximal și distal. Nodulii vor fi pretratați cu doze de lumină de 50 J/cm din lungimea difuzorului, cu un difuzor scurt cu fibre optice ( $\leq 2,5$  cm) plasat direct pe noduli, urmat de aplicarea unui balon standard așa cum este descris mai sus.

#### *Aplicare repetată de lumină*

A doua aplicare de lumină laser poate fi administrată unui segment tratat anterior pe care se observă o zonă „scăpată din vedere”, (adică o zonă care nu prezintă un răspuns suficient al mucoasei) cu ajutorul unui difuzor scurt cu fibre optice  $\leq 2,5$  cm cu o doză a luminii de 50 J/cm din lungimea difuzorului (vezi Tabelul 3). Schema de tratament este rezumată în Tabelul 4. Pacienții cu EB > 7 cm, trebuie să trateze lungimea rămasă netratată de epiteliu Barrett cu un al doilea ciclu de TFD, după cel puțin 90 de zile.

Tabelul 4. Displazie gravă în Esofagul Barrett  $\leq 7$  cm

| Procedură               | Ziua de studiu      | Dispozitive de administrare a luminii                    | Scopul tratamentului                              |
|-------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Injectie PhotoBarr      | Ziua 1              | Nu este cazul                                            | Captarea fotosensibilizatorului                   |
| Aplicarea luminii laser | Ziua 3 <sup>a</sup> | balon de 3, 5 sau 7 cm (130 J/cm)                        | Fotoactivarea                                     |
| Aplicarea luminii laser | Ziua 5              | Difuzor scurt ( $\leq 2,5$ cm) cu fibre optice (50 J/cm) | Tratamentul numai al zonelor „scăpate din vedere” |

<sup>a</sup>Nodulii mici vor fi supuși unei aplicări inițiale de lumină de 50 J/cm (utilizând difuzorul scurt) înainte de aplicarea luminii cu ajutorul balonului.

Pacienții pot primi al doilea ciclu de TFD cel puțin după 90 de zile de la tratamentul inițial, până la trei cicluri de TFD (fiecare injecție separată de cel puțin 90 de zile) trebuie administrate unui segment tratat anterior care mai prezintă încă DG sau unui segment nou dacă segmentul inițial Barrett a avut o lungime de  $>7$  cm. Atât segmentele reziduale și cât și cele adiționale pot fi tratate în aceeași(aceleași) ședință(e) de lumină dacă lungimea totală a segmentelor tratate cu asocierea balon/difuzor nu depășește 7 cm. În cazul unui segment de esofag tratat anterior, dacă nu s-a vindecat suficient și/sau evaluarea histologică a biopsiilor nu este clară, următorul ciclu de TFD poate fi întârziat pentru încă 1-2 luni.

Este esențial să se asigure o dozare precisă a PhotoBarr și/sau a luminii, deoarece calculul greșit al oricărei doze de medicament sau de lumină poate determina un tratament mai puțin eficient sau poate avea un efect nociv asupra pacientului. Terapia fotodinamică cu PhotoBarr trebuie aplicată de medici instruiți în utilizarea endoscopică a TFD și numai în acele unități cu echipament corespunzător pentru această procedură.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Copii și adolescenți

PhotoBarr nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### Pacienți vârstnici ( $\geq 65$ ani)

Ajustarea dozei în funcție de vârstă nu este necesară.

##### Insuficiență renală

Influența insuficienței renale asupra expunerii la porfimer sodic nu a fost evaluată (vezi pct. 4.3).

##### Insuficiență hepatică

Influența insuficienței hepatice asupra expunerii la porfimer sodic nu a fost evaluată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, alte porfirine sau la oricare din excipienți.

Porfirie.

Insuficiență renală și/sau hepatică grave.

Varice esofagiene sau gastrice sau pacienți cu ulcere esofagiene cu diametrul  $>1$  cm.

Fistule traheo-esofagiene sau bronho-esofagiene.

Suspiciune de eroziune a vaselor mari de sânge, datorată riscului de hemoragie abundentă, posibil letală.

#### **4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare**

Eficacitatea și în special siguranța TFD cu PhotoBarr nu au fost stabilite la pacienții cu contraindicații la sau la cei care nu sunt eligibili pentru esofagectomie. Terapia fotodinamică cu PhotoBarr a fost studiată exclusiv pentru pacienții care nu suferă de boli grave, cum sunt stadiu avansat de insuficiență cardiacă congestivă sau afecțiuni pulmonare grave care ar putea afecta eligibilitatea pacienților pentru proceduri chirurgicale.

În studiile clinice, TFD cu PhotoBarr a fost testată numai la pacienții care nu au fost supuși anterior tratamentului ablativ al membranei mucoase. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu eșec terapeutic al terapiei ablativă a altor membrane mucoase locale nu au fost evaluate.

##### *Vârstnici*

Pacienții cu vârsta peste 75 de ani sunt expuși unui risc mai mare la reacții adverse respiratorii cum sunt pleurezie exsudativă și dispnee.

##### *Afecțiuni pulmonare sau cardiace*

Pacienții cu afecțiuni pulmonare sau cardiace sau cu antecedente ale unor astfel de afecțiuni trebuie tratați cu prudență. Acești pacienți pot fi expuși unui risc mai mare de apariție a unor reacții adverse de natură cardiacă sau pulmonară, cum sunt tulburări ale ritmului cardiac, angină pectorală, dispnee, tuse, pleurezie exsudativă, faringită, atelectazie și deshidratare (vezi și pct. 4.8).

##### *Fotosensibilitate*

Toți pacienții cărora li se administrează PhotoBarr vor fi fotosensibili și trebuie să respecte măsurile de precauție cum sunt evitarea expunerii pielii și ochilor la lumina directă a soarelui sau la lumină puternică (de la lămpi de examinare, inclusiv lămpi dentare, lămpi din sala de operații, becuri fără abajur foarte apropiate, neon etc.), cel puțin 90 de zile după tratament deoarece unii pacienți rămân fotosensibili până la 90 de zile sau mai mult. În această perioadă, pacienții trebuie să poarte ochelari de soare de culoare închisă, care au o transmisie a luminii albe medii de <4% când sunt în aer liber. Fotosensibilitatea se datorează substanțelor fotoactive reziduale, care vor fi prezente în toate segmentele pielii. Cu toate acestea, expunerea pielii la lumina ambiantă din interior este benefică deoarece medicamentul rămas va fi dezactivat treptat prin reacția de fotodecolorare. Ca urmare, pacienții nu trebuie să stea într-o cameră întunecată în această perioadă și trebuie să fie încurajați să-și expună pielea la lumina ambiantă din interior. Gradul de fotosensibilitate variază în funcție de diferitele părți ale corpului, depinzând de expunerea anterioară la lumină. Înainte de a expune orice zonă a pielii la lumina directă a soarelui sau la lumina puternică din interior, pacientul trebuie să facă un test pentru fotosensibilitate reziduală. O porțiune mică de piele trebuie expusă la soare timp de 10 minute. Tesutul din jurul ochilor poate fi mai sensibil, de aceea nu se recomandă expunerea feței pentru testare. Dacă nicio reacție de fotosensibilitate (eritem, edem, vezicule) nu are loc în decurs de 24 de ore, pacientul poate să-și reia treptat activitățile obișnuite în aer liber, inițial continuând să fie precaut și treptat expunându-se mai mult. Dacă are loc o reacție de fotosensibilitate la testul pe porțiunea de piele expusă, pacientul trebuie să continue să fie prudent timp de încă 2 săptămâni, până la retestare. Dacă pacienții călătoresc într-o altă zonă geografică cu mai mult soare, trebuie să-și retesteze gradul de fotosensibilitate. Produsele clasice de protecție împotriva razelor UV (ultraviolete) nu sunt eficiente în protecția împotriva reacțiilor de fotosensibilitate, deoarece fotoactivarea este determinată de lumina vizibilă.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice și de siguranță pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Pe baza evidenței eliminării în principal pe cale hepatică/biliară a substanțelor fotoactive, severitatea reacțiilor fototoxice și durata perioadei de fotosensibilitate a pacienților cu orice grad de insuficiență

hepatică pot crește. PhotoBarr este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie să fie informați că perioada în care este necesar să ia măsurile de precauție descrise mai jos poate fi mai mare de 90 de zile.

#### *Sensibilitate oculară*

Pacienții trebuie sfătuiți să efectueze un consult oftalmologic dacă observă o schimbare a vederii după tratamentul cu PhotoBarr prin TFD.

#### *Hipersensibilitate*

S-au raportat reacții de hipersensibilitate acută, incluzând anafilaxie. În cazul unei reacții alergice trebuie luate măsuri corespunzătoare (standardul de îngrijire) și tratamentul cu PDT nu trebuie repetat. Medicamentul trebuie administrat numai dacă există disponibilitatea imediată de material și personal cu experiență în evaluarea și tratamentul anafilaxiei.

#### *Durere toracică de origine necardiacă*

După tratamentul prin TFD, pacienții pot prezenta dureri retrosternale datorită reacțiilor inflamatorii din zona de tratament. Astfel de dureri pot fi destul de intense pentru a necesita administrarea pe termen scurt a analgezicelor opioide.

#### *Stenoză esofagiană*

Utilizarea profilactică a corticosteroizilor pentru a reduce formarea stricturii trebuie evitată pe durata TFD, deoarece aceștia nu reduc formarea stricturii ci o pot agrava.

#### *Nutriția pacienților*

În general, TFD cu PhotoBarr determină disfagie, odinofagie, greață și vărsături. De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să primească alimente lichide în primele zile (până la 4 săptămâni) după aplicarea luminii laser. Dacă este imposibil să se consume alimente și/sau băuturi sau vărsăturile persistă, pacienții trebuie sfătuiți să revină la clinică pentru evaluare și pentru a li se administra fluide intravenos, dacă este necesar.

#### *Utilizarea înainte sau după radioterapie*

Dacă TFD este utilizată înainte sau după radioterapie, trebuie păstrat timp suficient între tratamente, pentru a fi siguri că reacția inflamatorie determinată de primul tratament a dispărut înainte de începerea celui de-al doilea tratament.

#### *Trombembolism*

Poate să existe un risc crescut de evenimente tromboembolice, în special la pacienți cu imobilizare prelungită, după intervenții chirurgicale majore și cu alți factori de risc pentru trombembolism.

#### *Procedura de urmărire*

Nu sunt disponibile date privind efectul pe termen lung al PhotoBarr (peste doi ani) în acest moment. În plus, medicii curanți trebuie să fie conștienți de posibilitatea unei creșteri scuamoase excesive și de riscul nedepistării cancerului. De aceea trebuie să se continue supravegherea adecvată și strictă, în pofida eventualei reveniri la normal, parțiale sau complete, a membranei mucoase scuamoase examinată endoscopic. În studiile clinice cu PhotoBarr, supravegherea a fost făcută din trei în trei luni sau din șase în șase luni, după ce patru rezultate consecutive ale biopsiei au indicat că nu mai există displazie gravă (vezi pct. 5.1).

Trebuie luate în considerare tratamentul disponibil și ghidurile de supraveghere.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu PhotoBarr, care să investigheze interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente.

Un studiu care investighează interacțiunile farmacocinetice a demonstrat că corticosteroizii administrați înainte sau concomitent cu TFD pentru reducerea formării stricturilor pot duce la diminuarea siguranței tratamentului.

Este posibil ca utilizarea concomitentă a altor medicamente fotosensibilizante (de exemplu Tetraciclină, sulfonamide, fenotiazine, medicamente antidiabetice – derivați de sulfoniluree, diuretice tiazide, griseofulvină și fluorochinolone) pot crește reacția de fotosensibilitate.

TFD cu PhotoBarr determină leziuni intracelulare directe inițiind reacții radicale în lanț care lezează membranele intracelulare și mitocondria. Lezarea țesutului este determinată și de ischemia asociată cu vasoconstricție, activarea trombocitelor și agregare și coagulare. Studiile la animale și pe culturi celulare au sugerat că multe substanțe active pot influența efectele TFD, eventualele exemple fiind descrise mai jos. La om, nu sunt disponibile date pentru a sprijini sau respinge aceste posibilități. Compușii care distrug specii de oxigen activ sau radicali saprofiți cum sunt dimetil sulfoxid,  $\beta$ -caroten, etanol, format și manitol se presupune că reduc activitatea TFD. De asemenea, datele preclinice sugerează că ischemia țesutului, alopurinolul, blocantele canalelor de calciu și unii inhibitori de sinteză ai prostaglandinelor pot interfera cu PhotoBarr TFD. Medicamentele care reduc coagularea, vasoconstricția sau agregarea trombocitelor, de exemplu inhibitori  $A_2$  de tromboxan, pot reduce eficacitatea TFD.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date clinice disponibile privind sarcinile expuse la porfimer sodic. Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3) sunt insuficiente. Riscul potențial la om nu este cunoscut. Porfimerul sodic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente înainte, în timpul și cel puțin 90 de zile după tratament.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă porfimerul sodic este excretat în laptele matern. La femeile de șobolan, porfimerul sodic se excretă în laptele matern. Înainte de începerea tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pentru procedura TFD poate fi necesară sedarea, și prin urmare trebuie luate măsuri de precauție. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje după tratamentul cu TFD dacă au fost sedați în timpul procedurii.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### *a. Rezumatul profilului de siguranță*

Toți pacienții cărora li se administrează PhotoBarr vor fi fotosensibili și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita lumina soarelui și lumina puternică din interior (vezi pct. 4.4). Într-un studiu de farmacocinetică deschis, toți cei 24 de subiecți sănătoși au avut reacții de fotosensibilitate, care au fost reprezentate în mod caracteristic prin erupție cutanată eritematoasă și edem, și au fost ușoare până la moderate în intensitate. Reacțiile de fotosensibilitate au fost vizibile în special pe față, mâini și gât, care sunt zonele pielii cele mai susceptibile la expunere întâmplătoare la soare. Alte manifestări cutanate mai puțin frecvente au fost raportate în zone în care au avut loc reacțiile de fotosensibilitate, cum sunt hirsutism, decolorarea pielii, noduli pe piele, încrețirea pielii și fragilitatea pielii. Aceste manifestări pot fi atribuite unei stări de pseudoporfirie (porfirie cutanată indusă temporar de medicament). Frecvența și natura reacțiilor de fotosensibilitate apărute în acest studiu este diferită de

incidența înregistrată în alte studii clinice anterioare la pacienți cu cancer (aproximativ 20%) sau incidența raportată spontan din utilizarea clinică a PhotoBarr (< 20%). Este posibil ca expunerea prelungită la lumină la unitatea clinică de cercetări sau expunerea întâmplătoare la lumina solară după ieșirea din spital să determine frecvența mare a reacțiilor de fotosensibilitate. Stilul de viață mai activ al pacienților sănătoși și relativ mai tineri comparativ cu cel al pacienților cu cancer ar fi putut contribui la aceste reacții de fotosensibilitate.

Tratamentul cu TFD cu PhotoBarr plus omeprazol (TFD + OM) a fost comparat cu un grup tratat numai cu omeprazol (numai OM), în studiul clinic controlat EB cu DG. În grupul TFD + OM, au fost tratați 133 pacienți. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost reacțiile de fotosensibilizare (69%), stenoza esofagului (40%), vărsăturile (32%), durerile toracice care nu sunt de origine cardiacă (20%), pirexie (20%), disfagie (19%), constipație (13%), deshidratare (12%) și greață (11%). Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate în intensitate.

#### *b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse raportate sunt indicate mai jos în Tabelul 5, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100, <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

*Tabelul 5. Rezumatul reacțiilor adverse cu porfimer sodic*

|                                                                                       |                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <u><b>Infecții și infestări</b></u>                                                   |                                                        |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                           | Bronșită, onicomicoză, sinuzită, infecție cutanată     |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                                      | Pneumonie                                              |
| <u><b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b></u> |                                                        |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                           | Carcinom bazocelular, lentigo                          |
| <u><b>Tulburări hematologice și limfatice</b></u>                                     |                                                        |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                           | Leucocitoză                                            |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                                      | Anemie                                                 |
| <u><b>Tulburări ale sistemului imunitar</b></u>                                       |                                                        |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                                      | Hipersensibilitate                                     |
| <u><b>Tulburări metabolice și de nutriție</b></u>                                     |                                                        |
| <i>Foarte frecvente:</i>                                                              | Deshidratare*                                          |
| <i>Frecvente:</i>                                                                     | Scăderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolic |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                           | Hipokaliemie                                           |
| <u><b>Tulburări psihice</b></u>                                                       |                                                        |
| <i>Frecvente:</i>                                                                     | Anxietate, insomnie                                    |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                           | Agitație                                               |
| <u><b>Tulburări ale sistemului nervos</b></u>                                         |                                                        |
| <i>Frecvente:</i>                                                                     | Cefalee, paretezii, disgeuzie                          |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                           | Amețeală, hipoestezie, tremurături                     |
| <u><b>Tulburări oculare</b></u>                                                       |                                                        |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                           | Iritație oculară, edem ocular                          |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                                      | Cataractă                                              |
| <u><b>Tulburări acustice și vestibulare</b></u>                                       |                                                        |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                           | Surditate, tinitus, agravarea tinitusului              |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Tulburări cardiace</u>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Tahicardie, dureri toracice                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Angină pectorală, fibrilație atrială, flutter atrial, senzație de discomfort toracic                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Tulburări vasculare</u>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Hipertensiune arterială, hemoragie, bufeuri, hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică                                                                                                                                                                                       |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                | Embolie, tromboză venoasă profundă, flebită                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Pleurezie exsudativă, faringită, atelectazie, dispnee                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Asfixiere, dispnee de efort, hemoptizie, hipoxie, congestie nazală, pneumonie prin aspirație, tuse productivă, deprimare respiratorie, congestia căilor respiratorii, wheezing                                                                                                                |
| <u>Tulburări gastro-intestinale</u>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Foarte frecvente:</i>                                        | Stenoză esofagiană dobândită*, vărsături*, disfagie, constipație, greață*                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Sughituri, odinofagie, diaree, dispepsie, ulcer esofagian, durere la nivelul abdomenului superior*, durere abdominală, hematemeză, dureri esofagiene, eructație, melenă (hematochezie), tulburări esofagiene, regurgitare a alimentelor, rigiditate abdominală, spasm esofagian, esofagită.   |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Scaune moi, esofagită ulceroasă, discomfort abdominal, distensie abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, stenoză pilorică dobândită, buze crăpate, colită, flatulență, gastrită, hemoragie gastro-intestinală, halitoză, hemoragie esofagiană, perforarea esofagului.             |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                | Fistulă traheo-esofagiană, necroză gastro-intestinală                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Foarte frecvente:</i>                                        | Reacții de fotosensibilitate                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Prurit, erupție cutanată tranzitorie, fragilitate cutanată, decolorare cutanată, ulcere cutanate, dermatită exfoliativă, xerodermie, miliaria, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, cicatrice, hiperpigmentare cutanată, leziuni cutanate, noduli cutanați, urticarie |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Transpirații reci, dermatită, hirsutism, tendință crescută la echimoze cutanate, cicatrice cheloidă, transpirații nocturne, erupție cutanată fotosensibilă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată scuamoasă, crustă, durere de cicatrice, vitiligo.                                     |
| <u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Dureri de spate, dureri ale membrelor                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Contractură articulară, limitarea mișcărilor articulare, durere toracică musculo-scheletică, fascită plantară                                                                                                                                                                                 |
| <u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Retenție urinară                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <u>Tulburări ale aparatului genital și sânului</u>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Ginecomastie                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <u>Afectiuni congenitale, familiale și genetice</u>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Nevi pigmentari                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Foarte frecvente:</i>                                        | Pirexie                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Frisoane, fatigabilitate                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Senzație de căldură, eritem la locul injectiei, letargie, disconfort general, edeme periferice, durere, edem local, intoleranță la                                                                                                                                                            |

|                                                                            |                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| temperatură, hipotonie musculară                                           |                                                                                                                                                                           |
| <u>Investigații diagnostice</u>                                            |                                                                                                                                                                           |
| <i>Frecvente:</i>                                                          | Scădere ponderală, creșterea temperaturii                                                                                                                                 |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                | Scăderea albuminemiei, creșterea cloremiei, creșterea uremiei, scăderea hematocritului, scăderea hemoglobinei, scăderea saturației cu oxigen, scăderea proteinelor totale |
| <u>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</u> |                                                                                                                                                                           |
| <i>Frecvente:</i>                                                          | Durere postprocedurală, abraziune                                                                                                                                         |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                | Vezicule, hemoragie postprocedurală                                                                                                                                       |

\* vezi pct. c.

#### c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dintre reacțiile adverse grave (RAG) raportate în grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM, 44 (23,1%) au fost considerate ca fiind asociate tratamentului. Cea mai frecvent raportată RAG -asociată tratamentului a fost deshidratarea (4%), care a fost observată la 5 pacienți. Majoritatea RAG observate au fost tulburările gastro-intestinale (8 % – 11 pacienți), în special greață (3% - 4 pacienți), vărsături (3% - 4 pacienți) și dureri la nivelul abdomenului superior (2% - 2 pacienți).

Majoritatea cazurilor de stenoză esofagiană asociată tratamentului (care include îngustarea esofagului și stricturi ale esofagului) raportate în grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM au fost de intensitate mică sau moderată (92%). Toate incidențele de stricturi au fost considerate asociate tratamentului, dintre care 1% au fost considerate grave.

Au fost înregistrate 12% cazuri de stricturi esofagiene în timpul primului ciclu de tratament. Rata apariției acestor cazuri a crescut la 32% când a fost administrat al doilea ciclu de tratament, în special în zonele în care al doilea ciclu de tratament se suprapune primului și se ridică la 10% pentru cei care au primit al treilea ciclu de tratament. Majoritatea cazurilor au fost de intensitate mică sau moderată și au putut fi controlate prin 1-2 dilatări. Opt la sută au fost grave, necesitând multiple (6 - >10) dilatări. Formarea stenozei esofagiene nu poate fi redusă sau eliminată prin utilizarea steroizilor.

## 4.9 Supradozaj

### *PhotoBarr*

Nu există informații despre cazuri de supradozaj cu PhotoBarr. În locul administrării unice recomandate, doza recomandată de 2 mg/kg a fost administrată de două ori la interval de două zile (10 pacienți) și de trei ori în două săptămâni (1 pacient), fără să fie observate reacții adverse notabile. Efectele supradozajului asupra duratei fotosensibilității nu sunt cunoscute. Tratamentul cu laser nu trebuie administrat dacă a fost administrată o supradoză de PhotoBarr. În caz de supradozaj, pacienții trebuie să-și protejeze ochii și pielea de lumina directă a soarelui sau de lumina intensă din interior, timp de 90 de zile. În acest moment, pacienții trebuie să fie testați pentru fotosensibilitate reziduală (vezi pct. 4.4). Porfimerul sodic nu este dializabil.

### *Radiația laser*

Dozele de lumină care sunt de două sau trei ori mai mari decât doza recomandată au fost administrate câtorva pacienți cu tumori endobronhiale superficiale. Un pacient a prezentat dispnee care i-a pus viața în pericol, iar ceilalți nu au avut complicații majore. Simptome accentuate și leziunea țesutului normal pot apărea ca urmare a unui supradozaj de lumină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grup farmacoterapeutic: Sensibilizatoare utilizate în terapia fotodinamică/ în radioterapie, codul ATC: L01XD01.

#### Mecanism de acțiune

Porfimerul sodic este un amestec de unități de porfirină care sunt legate între ele în lanțuri de două până la opt unități. Efectele citotoxice ale porfimerului sodic sunt dependente de lumină și oxigen. Terapia fotodinamică cu PhotoBarr este un proces cu 2 faze. Prima fază constă din injectarea intravenoasă cu PhotoBarr. Eliminarea din diverse țesuturi are loc în 40-72 ore, dar tumorile, pielea și organele sistemului reticuloendotelial (inclusiv ficat și splină) rețin porfimerul sodic un timp mai îndelungat. Iluminarea zonei țintă cu lumina laser cu lungime de undă de 630 nm constituie a doua fază a terapiei. Selecția tumorii și a țesutului displazic pentru tratament poate avea loc în parte prin reținerea selectivă a porfimerului sodic, dar în principal prin distribuția selectivă a luminii. Lezarea celulară determinată de TFD cu porfimerul sodic este o consecință a propagării reacțiilor radicalilor liberi. Inițierea radicalilor poate avea loc după ce porfimerul sodic absoarbe lumina pentru a forma un stadiu de porfirină activă. Transferul spinului de la porfimerul sodic la oxigen molecular poate apoi genera oxigen singlet. Reacțiile ulterioare ale radicalilor liberi pot forma radicali de superoxid și hidroxil. De asemenea, dispariția celulelor tumorii se produce prin necroză ischemică generată de ocluzie vasculară care pare să fie mediată parțial de eliberarea de tromboxan A<sub>2</sub>. Tratamentul cu laser induce un efect fotochimic, nu unul termic. Reacția necrotică și reacția inflamatorie asociată progresează în câteva zile.

#### Eficacitate clinică

Într-un studiu clinic controlat, un grup de pacienți (n=183) tratați cu TFD cu PhotoBarr + OM (omeprazol) a fost comparat cu un grup de pacienți care au primit numai OM (n=70). Pacienții eligibili pentru acest studiu urmau să aibă DG în Esofagul Barrett (EB), dovedit prin biopsie. Pacienții au fost excluși din studiu dacă s-a detectat un cancer invaziv al esofagului, dacă aveau antecedente de cancer altele decât melanom sau dacă au primit TFD anterior pentru esofag. Alte criterii de excludere au fost pacienții cu contraindicație pentru tratament cu omeprazol.

Pacienții randomizați la tratamentul cu TFD au primit PhotoBarr în doză de 2 mg/kg prin injecție intravenoasă lentă timp de 3 până la 5 minute. Unul sau 2 tratamente cu lumină laser au fost administrate după injecția cu PhotoBarr. Prima ședință cu lumină laser s-a efectuat după 40-50 de ore de la injecție și a doua ședință, dacă este indicată, s-a efectuat după 96-120 ore de la injecție. Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg de două ori pe zi) a început cu cel puțin 2 zile înainte de injecția cu PhotoBarr. Pacienții randomizați la grupul de OM au primit omeprazol 20 mg de două ori pe zi, pe cale orală, pe parcursul studiului.

Pacienții au fost urmăriți la interval de 3 luni până când 4 rezultate consecutive ale biopsiei edoscopice trimestriale de urmărire au fost negative la DG, apoi bianual până când ultimul pacient înrolat a încheiat cel puțin 4 de luni de evaluări de urmărire după randomizare.

TFD cu PhotoBarr + OM a fost eficientă în eliminarea DG la pacienți cu EB. La o analiză finală, realizată la cel puțin 24 de luni de urmărire, un procent de pacienți semnificativ din punct de vedere statistic (77%) din grupul TFD cu PhotoBarr + OM au demonstrat ablația completă a DG comparativ cu 39% din pacienții din grupul OM singur (p<0,0001). Cincizeci și doi la sută dintre pacienții din grupul TFD + OM au prezentat un epiteliu celular scuamos normal, în timp ce 59% nu au prezentat displazie, comparativ cu 7% și 14% din grupul tratat numai cu OM, respectiv (p<0,0001). Aceste rezultate confirmă rezultatele observate după cel puțin 6 luni de urmărire, care au prezentat ablația DG la 72% pacienți din grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM comparativ cu 31% din grupul tratat numai cu OM. Patruzeci și unu la sută dintre pacienți au prezentat epiteliu celular scuamos normal, iar 49% nu au avut displazie.

La sfârșitul perioadei minime de urmărire de doi ani, 13% din grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM au evoluat la cancer comparativ cu 28% din grupul tratat numai cu OM în populația de tratat. Proportia de pacienți care a evoluat la cancer în grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM a fost statistic mai mică în grupul tratat cu numai OM ( $p=0,0060$ ). Curbele de supraviețuire arată că, la sfârșitul perioadei de urmărire, pacienții din grupul PhotoBarr TFD + OM au avut 83% șansă de a scăpa de cancer comparativ cu 53% șansă pentru pacienții din grupul tratat cu numai cu OM. Compararea dintre curbele de supraviețuire ale celor două grupe de tratament utilizând testul clasificării în registru a arătat statistic diferența majoră dintre curbele celor două grupuri în populația de tratat ( $p=0,0014$ ), indicând o întârziere semnificativă în evoluția cancerului.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica porfimerului sodic a fost studiată la 12 pacienți cu cancer endobronhial și 23 de subiecți sănătoși (11 bărbați și 12 femei), cărora li s-a administrat porfimer sodic în doză de 2 mg/kg sub formă de injecție intravenoasă lentă. Probele de plasmă au fost recoltate până la 56 de zile (la pacienți) sau 36 zile (la voluntari) după administrarea -injecției.

La pacienți, media concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) a fost de 79,6  $\mu\text{g/ml}$  (C.V. 61%, interval 39-222), în timp ce la voluntari  $C_{max}$  a fost de 40  $\mu\text{g/ml}$  și  $ASC_{inf}$  a fost de 2400  $\mu\text{g/oră și ml}$ .

### *Distribuție*

*In vitro*, legarea porfimerului sodic de proteina serică umană este de aproximativ 90% și independentă de concentrație între 20 și 100  $\mu\text{g/ml}$ .

### *Eliminare*

Porfimerul sodic este eliminat treptat din organism, cu un clearance total ( $CL_T$ ) mediu de 0,859 ml/oră și kg (C.V. 53%) la pacienți. Descompunerea serului a fost biexponențială, cu o fază de distribuție lentă și o fază foarte lungă de eliminare, care a început aproximativ 24 de ore după injecție. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) a fost de 21,5 zile (C.V. 26 %, interval 264-672) la pacienți și 17 zile la voluntari.

### *Grupe speciale de pacienți*

Influența insuficienței renale și hepatice asupra expunerii la porfimer sodic nu a fost evaluată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Sexul nu a avut niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici cu excepția  $t_{max}$ , care a fost de aproximativ 1,5 ore la femei și 0,17 ore la bărbați. La momentul fotoactivării dorite, la 40-50 de ore de la injecție, profilele farmacocinetice ale porfimerului sodic la bărbați și la femei au fost foarte similare.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În absența luminii, porfimerul sodic nu a fost mutagen în testele standard de genotoxicitate. Cu activarea luminii, porfimerul sodic a fost mutagen în câteva teste *in vitro*.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost insuficiente pentru a sprijini siguranța administrării porfimerului sodic în timpul sarcinii, deoarece nu a fost utilizată activarea luminii. În aceste studii, fetotoxicitatea, dar nu teratogenicitatea, a fost observată la șobolani și iepuri numai la doze intravenoase evaluate (mai mari decât sau egale cu 4 mg/kg) și la o frecvență mai mare (zilnic) comparativ cu utilizarea în clinică.

Studiile preclinice arată că excreția componentelor de porfimer sodic are loc în principal prin materiile fecale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Pulbere: 3 ani.

După reconstituire: trebuie utilizat imediat (în maxim 3 ore).

După ce a fost reconstituit, PhotoBarr trebuie utilizat imediat (în maxim 3 ore) și trebuie protejat de lumină. Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore la 23°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe cutie și fiolă după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon (sticlă tip I, capacitate 7 ml) cu un capac butilic gri a 15 mg pulbere.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### *Instrucțiuni pentru reconstituire*

Flaconul de PhotoBarr 15 mg trebuie reconstituit cu 6,6 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5%, rezultând o concentrație finală de 2,5 mg/ml de porfimer de sodiu în soluția injectabilă.

Nu utilizați alți solvenți. Nu amestecați PhotoBarr cu alte medicamente în aceeași soluție.

Trebuie reconstituite suficiente flacoane de PhotoBarr pentru a asigura pacientului o doză de 2 mg/kg. Pentru majoritatea pacienților (până la 75 kg) două flacoane de PhotoBarr 75 mg sunt suficiente. Un flacon de PhotoBarr 15 mg va trata încă 7,5 kg de greutate corporală.

#### *Expunerea la medicament și eliminarea acestuia*

Suprafața pe care a fost vărsat PhotoBarr trebuie ștersă cu o umedă cârpă. Orice contact cu pielea și ochii trebuie evitat datorită reacțiilor potențiale de fotosensibilitate după expunerea la lumină; se recomandă folosirea mănușilor din cauciuc și protejarea ochilor.

PhotoBarr este destinat unei singure utilizări și orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

*Expunerea accidentală*

PhotoBarr nu este nici un iritant ocular principal, nici un iritant dermic principal. Cu toate acestea, datorată potențialului de a induce fotosensibilitate, PhotoBarr poate fi iritant pentru ochi și/sau piele în prezența luminii intense. Este important să se evite contactul cu ochii și tegumentele în timpul preparării și/sau administrării. Similar cazului de supradozaj terapeutic, orice persoană expusă accidental trebuie protejată de toate sursele de lumină intensă.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/04/272/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 martie 2004

Data ultimei reînnoiri: 4 martie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului, <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PhotoBarr 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține porfimer sodic 75 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține porfimer sodic 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere liofilizată sau liofilizat de culoare roșu-închis până la roșu maroniu.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Terapia fotodinamică (TFD) cu PhotoBarr este indicată pentru:

- ablația displaziei grave (DG) la pacienții cu Esofag Barrett (EB).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Terapia fotodinamică cu PhotoBarr trebuie efectuată numai de către sau sub supravegherea unui medic cu experiență în proceduri cu laser endoscopic. Medicamentul trebuie administrat numai dacă există disponibilitatea imediată de material și personal cu experiență în evaluarea și tratamentul anafilaxiei.

#### Doze

Doza recomandată de PhotoBarr este de 2 mg/kg

Soluția PhotoBarr reconstituită (ml) =  $\frac{\text{greutatea pacientului (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$  = 0,8 x greutatea pacientului

2,5 mg/ml

După reconstituire, PhotoBarr este o soluție opacă, de culoare roșu-închis până la roșu-maroniu.

Trebuie utilizate numai soluțiile fără particule și fără semne vizibile de deteriorare.

Terapia fotodinamică cu PhotoBarr este un proces în două etape care necesită administrarea atât a medicamentului cât și a luminii. Un ciclu de TFD constă dintr-o injecție și una sau două aplicări de lumină.

În cazul în care DG persistă, pot fi efectuate alte cicluri de tratament (până la maxim trei cicluri) (separate de cel puțin 90 de zile) pentru a crește rata de răspuns. Aceasta trebuie echilibrată cu creșterea ratei de formare a stricturii (vezi pct. 4.8 și pct. 5.1).

Evoluția spre cancer a fost asociată cu numărul de cicluri de TFD administrate. Pacienții care au primit un ciclu de TFD au fost expuși unui risc mai mare de evoluție spre cancer decât pacienții care au primit două sau trei cicluri de TFD (50% față de 39% și respectiv 11% )

#### Mod de administrare

Pentru instrucțiuni de reconstituire înainte de administrare, vezi pct. 6.6

Medicii trebuie să fie instruiți în utilizarea TFD. Prima fază constă în injectarea intravenoasă lentă de PhotoBarr. A doua etapă a terapiei constă în iluminarea cu laser la 40-50 ore de la injectarea PhotoBarr. Pacienților li se poate aplica o a doua iluminare cu laser la 96-120 ore după administrare.

PhotoBarr trebuie administrat sub formă unei singure injecție intravenoase lente, cu durata de 3-5 minute. Dacă accidental injecția este administrată paravenos , țesutul paravenos poate fi lezat. De aceea, trebuie să se acționeze cu prudență pentru a preveni extravazarea la locul injecției. Dacă are loc extravazarea, zona trebuie protejată de lumină cel puțin 90 de zile. Nu se cunoaște niciun beneficiu al injectării locului extravazării cu altă substanță.

La aproximativ 40-50 de ore de la administrarea de PhotoBarr, trebuie administrată lumină prin intermediul unui difuzor cu fibre optice care trece prin canalul central al unui balon de centrare. Alegerea asocierii difuzor cu fibre optice/balon va depinde de lungimea esofagului care trebuie tratat (Tabel 1).

Tabelul 1. Asocierea difuzor cu fibre optice/balon<sup>a</sup>

| Lungimea mucoasei Barrett tratate (cm) | Mărimea difuzorului cu fibre optice (cm) | Mărimea ferestrei balonului (cm) |
|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| 6-7                                    | 9                                        | 7                                |
| 4-5                                    | 7                                        | 5                                |
| 1-3                                    | 5                                        | 3                                |

<sup>a</sup> Acolo unde este posibil, segmentul EB selectat pentru tratament trebuie să includă margini de țesut normale de câțiva milimetri la capătul proximal și distal.

#### *Doze de lumină*

Fotoactivarea este controlată de doza totală de lumină furnizată. Obiectivul este acela de a expune și de a trata toate zonele de DG și lungimea totală a EB. Doza de lumină administrată va fi 130 Jouli/cm (J/cm) din lungimea difuzorului utilizând un balon de centrare. Pe baza studiilor preclinice, intensitatea acceptabilă a luminii pentru asocierea balon/difuzor se înscrie între 175-270 mW/cm din difuzor.

Pentru a calcula doza de lumină, se aplică următoarea ecuație de dozimetrie a luminii pentru toate difuzoarele cu fibre optice:

$$\text{Doza de lumină (J/cm)} = \frac{\text{putere produsă de difuzor (W)} \times \text{durata tratamentului (sec)}}{\text{Lungimea difuzorului (cm)}}$$

Tabelul 2 descrie setările care pot fi utilizate pentru a furniza doza în cel mai scurt timp (intensitatea luminii de 270 mW/cm). A doua opțiune (intensitatea luminii 200 mW/cm) a fost deja inclusă, unde este cazul, pentru a accepta lasere cu o capacitate totală care nu depășește 2,5 W.

Tabelul 2. Putere produsă cu fibre optice și durata tratamentului care trebuie administrat 130 J/cm din lungimea difuzorului utilizând balonul de centrare

| Lungimea ferestrei balonului (cm) | Lungimea difuzorului (cm) | Intensitatea luminii (mW/cm) | Puterea care trebuie emisă de difuzor <sup>a</sup> (W) | Durata tratamentului (sec) | Durata tratamentului (min:sec) |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 3                                 | 5                         | 270                          | 1.35                                                   | 480                        | 8:00                           |
| 5                                 | 7                         | 270<br>200                   | 1.90<br>1.40                                           | 480<br>650                 | 8:00<br>10:50                  |
| 7                                 | 9                         | 270<br>200                   | 2.44<br>1.80                                           | 480<br>650                 | 8:00<br>10:50                  |

<sup>a</sup> Măsurată prin imersiunea difuzorului în cuva wattmetrului și măbind treptat puterea laserului. Notă: Nu este necesară o putere de la laser mai mare de 1,5 ori puterea produsă de difuzor. Dacă este nevoie de mai mult, sistemul trebuie verificat.

Sunt utilizate difuzoare scurte cu fibre optice ( $\leq 2,5$  cm) pentru a pretrata nodulii cu o lungime de difuzor de 50 J/cm înaintea unui tratament obișnuit cu balon în prima ședință cu lumină laser sau pentru tratamentul repetat al zonelor „scăpate din vedere” după prima ședință cu lumină. Pentru acest tratament, difuzorul cu fibre optice este utilizat fără balon, iar intensitatea luminii trebuie să fie 400 mW/cm. Tabelul 3 include puterea produsă de fibrele optice și durata tratamentului utilizând o intensitate luminoasă de 400 mW/cm.

Tabelul 3. Difuzoarele cu fibre optice scurte utilizate fără balon de centrare furnizează o lungime a difuzorului de 50 J/cm la o intensitate a luminii de 400 mW/cm

| Lungimea difuzorului (cm) | Puterea care trebuie emisă de difuzor <sup>a</sup> (W) | Durata tratamentului (sec) | Durata tratamentului (min:sec) |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 1.0                       | 0.4                                                    | 125                        | 2:05                           |
| 1.5                       | 0.6                                                    | 125                        | 2:05                           |
| 2.0                       | 0.8                                                    | 125                        | 2:05                           |
| 2.5                       | 1.0                                                    | 125                        | 2:05                           |

<sup>a</sup> Măsurată prin imersiunea difuzorului în cuva wattmetrului și măbind treptat puterea laserului. Notă: Nu este necesară o putere de la laser mai mare de 1,5 ori puterea produsă de difuzor. Dacă este nevoie de mai mult, sistemul trebuie verificat.

#### Prima aplicare a luminii

Cel mult 7 cm din membrana mucoasă Barrett sunt tratați la prima ședință de lumină utilizând un balon de centrare de mărime adecvată și un difuzor cu fibre optice (Tabel 1). Acolo unde este posibil, segmentul selectat pentru prima aplicare a luminii trebuie să includă toate zonele de DG. De asemenea, unde este posibil, segmentul EB selectat pentru primele aplicări de lumină trebuie să includă o margine de țesut normal de câțiva milimetri la capătul proximal și distal. Nodulii vor fi pretratați cu doze de lumină de 50 J/cm din lungimea difuzorului, cu un difuzor scurt cu fibre optice ( $\leq 2,5$  cm) plasat direct pe noduli, urmat de aplicarea unui balon standard așa cum este descris mai sus.

#### Aplicare repetată de lumină

A doua aplicare de lumină laser poate fi administrată unui segment tratat anterior pe care se observă o zonă "scăpată din vedere", (adică o zonă care nu prezintă un răspuns suficient al mucoasei) cu ajutorul unui difuzor scurt cu fibre optice  $\leq 2,5$  cm cu o doză a luminii de 50 J/cm din lungimea difuzorului (vezi Tabelul 3). Schema de tratament este rezumată în Tabelul 4. Pacienții cu EB > 7 cm trebuie să trateze lungimea rămasă netratată de epitelii Barrett cu un al doilea ciclu de TFD, după cel puțin 90 de zile.

Tabelul 4. Displazie gravă în Esofaful Barrett < 7 cm

| Procedură               | Ziua de studiu      | Dispozitive de administrare a luminii                    | Scopul tratamentului                              |
|-------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Injectie PhotoBarr      | Ziua 1              | Nu este cazul                                            | Captarea fotosensibilizatorului                   |
| Aplicarea luminii laser | Ziua 3 <sup>a</sup> | balon de 3, 5 sau 7 cm (130 J/cm)                        | Fotoactivarea                                     |
| Aplicarea luminii laser | Ziua 5              | Difuzor scurt ( $\leq 2,5$ cm) cu fibre optice (50 J/cm) | Tratamentul numai al zonelor "scăpate din vedere" |

<sup>a</sup>Nodulii mici vor fi supuși unei aplicări inițiale de lumină de 50 J/cm (utilizând difuzorul scurt) înainte de aplicarea luminii cu ajutorul balonului.

Pacienții pot primi al doilea ciclu de TFD cel puțin după 90 de zile de la tratamentul inițial, până la trei cicluri de TFD (fiecare injecție separată de cel puțin 90 de zile) trebuie administrate unui segment tratat anterior care mai prezintă încă DG sau unui segment nou dacă segmentul inițial Barrett a avut o lungime de >7 cm. Atât segmentele reziduale și cât și cele adiționale pot fi tratate în aceeași(aceleași) ședință(e) de lumină dacă lungimea totală a segmentelor tratate cu asocierea balon/difuzor nu depășește 7 cm. În cazul unui segment de esofag tratat anterior, dacă nu s-a vindecat suficient și/sau evaluarea histologică a biopsiilor nu este clară, următorul ciclu de TFD poate fi întârziat pentru încă 1-2 luni.

Este esențial să se asigure o dozare precisă a PhotoBarr și/sau a luminii, deoarece calculul greșit al oricărei doze de medicament sau de lumină poate determina un tratament mai puțin eficient sau poate avea un efect nociv asupra pacientului. Terapia fotodinamică cu PhotoBarr trebuie aplicată de medici instruiți în utilizarea endoscopică a TFD și numai în acele unități cu echipament corespunzător pentru această procedură.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Copii și adolescenți*

PhotoBarr nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### *Pacienți vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Ajustarea dozei în funcție de vârstă nu este necesară.

##### *Insuficiență renală*

Influența insuficienței renale asupra expunerii la porfimer sodic nu a fost evaluată. (vezi pct. 4.3)

##### *Insuficiență hepatică*

Influența insuficienței hepatice asupra expunerii la porfimer sodic nu a fost evaluată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, alte porfirine, sau la oricare din excipienți.
- Porfirie.
- Insuficiență renală și/sau hepatică grave.

- Varice esofagiene sau gastrice sau pacienți cu ulcere esofagiene cu diametrul >1 cm.
- Fistule traheo-esofagiene sau bronho-esofagiene.
- Suspiciune de eroziune a vaselor mari de sânge, datorată riscului de hemoragie abundentă, posibil letală.

#### 4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea și în special siguranța TFD cu PhotoBarr nu au fost stabilite la pacienții cu contraindicații la sau la cei care nu sunt eligibili pentru esofagectomie. Terapia fotodinamică cu PhotoBarr a fost studiată exclusiv pentru pacienții care nu suferă de boli grave, cum sunt stadiu avansat de insuficiență cardiacă congestivă sau afecțiuni pulmonare grave care ar putea afecta eligibilitatea pacienților pentru proceduri chirurgicale.

În studiile clinice, TFD cu PhotoBarr a fost testată numai la pacienții care nu au fost supuși anterior tratamentului ablativ al membranei mucoase. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu eșec terapeutic al terapiei ablativă a altor membrane mucoase locale nu au fost evaluate.

##### *Vârstnici*

Pacienții cu vârsta peste 75 de ani sunt expuși unui risc mai mare la reacții adverse respiratorii cum sunt pleurezie exsudativă și dispnee

##### *Afecțiuni pulmonare sau cardiace*

Pacienții cu afecțiuni pulmonare sau cardiace sau cu antecedente ale unor astfel de afecțiuni trebuie tratați cu prudență. Acești pacienți pot fi expuși unui risc mai mare de apariție a unor reacții adverse de natură cardiacă sau pulmonară, cum sunt tulburări ale ritmului cardiac, angină pectorală, dispnee, tuse, pleurezie exsudativă, faringită, atelectazie și deshidratare (vezi și pct. 4.8).

##### *Fotosensibilitate*

Toți pacienții cărora li se administrează PhotoBarr vor fi fotosensibili și trebuie să respecte măsurile de precauție cum sunt evitarea expunerii pielii și ochilor la lumina directă a soarelui sau la lumină puternică (de la lămpi de examinare, inclusiv lămpi dentare, lămpi din sala de operații, becuri fără abajur foarte apropiate, neon etc.), cel puțin 90 de zile după tratament deoarece unii pacienți rămân fotosensibili cel puțin 90 de zile. În această perioadă, pacienții trebuie să poarte ochelari de soare de culoare închisă, care au o transmisie a luminii albe medii de <4% când sunt în aer liber.

Fotosensibilitatea se datorează substanțelor fotoactive reziduale, care vor fi prezente în toate segmentele pielii. Cu toate acestea, expunerea pielii la lumina ambiantă din interior este benefică deoarece medicamentul rămas va fi dezactivat treptat prin reacția de fotodecolorare. Ca urmare, pacienții nu trebuie să stea într-o cameră întunecată în această perioadă și trebuie să fie încurajați să-și expună pielea la lumina ambiantă din interior. Gradul de fotosensibilitate variază în funcție de diferitele părți ale corpului, depinzând de expunerea anterioară la lumină. Înainte de a expune orice zonă a pielii la lumina directă a soarelui sau la lumina puternică din interior, pacientul trebuie să facă un test pentru fotosensibilitate reziduală. O porțiune mică de piele trebuie expusă la soare timp de 10 minute. Țesutul din jurul ochilor poate fi mai sensibil, de aceea nu se recomandă expunerea feței pentru testare. Dacă nicio reacție de fotosensibilitate (eritem, edem, vezicule) nu are loc în decurs de 24 de ore, pacientul poate să-și reia treptat activitățile obișnuite în aer liber, inițial continuând să fie precaut și treptat expunându-se mai mult. Dacă are loc o reacție de fotosensibilitate la testul pe porțiunea de piele expusă, pacientul trebuie să continue să fie prudent timp de încă 2 săptămâni, până la retestare. Dacă pacienții călătoresc într-o altă zonă geografică cu mai mult soare, trebuie să-și retesteze gradul de fotosensibilitate. Produsele clasice de protecție împotriva razelor UV (ultraviolete) nu sunt eficace în protecția împotriva reacțiilor de fotosensibilitate, deoarece fotoactivarea este determinată de lumina vizibilă.

### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice și de siguranță pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Pe baza evidenței eliminării în principal pe cale hepatică/biliară a substanțelor fotoactive, severitatea reacțiilor fototoxice și durata perioadei de fotosensibilitate a pacienților cu orice grad de insuficiență hepatică pot crește. PhotoBarr este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie să fie informați că perioada în care este necesar să ia măsurile de precauție descrise mai jos poate fi mai mare de 90 de zile.

### *Sensibilitate oculară*

Pacienții trebuie sfătuiți să efectueze un consult oftalmologic dacă observă o schimbare a vederii după tratamentul cu PhotoBarr prin TFD.

### *Hipersensibilitate*

S-au raportat reacții de hipersensibilitate acută, incluzând anafilaxie. În cazul unei reacții alergice trebuie luate măsuri corespunzătoare (standardul de îngrijire) și tratamentul cu PDT nu trebuie repetat. Medicamentul trebuie administrat numai dacă există disponibilitatea imediată de material și personal cu experiență în evaluarea și tratamentul anafilaxiei.

### *Durere toracică de origine necardiacă*

După tratamentul prin TFD, pacienții pot prezenta dureri retrosternale datorită reacțiilor inflamatorii din zona de tratament. Astfel de dureri pot fi destul de intense pentru a necesita administrarea pe termen scurt a analgezicelor opioide.

### *Stenoză esofagiană*

Utilizarea profilactică a corticosteroizilor pentru a reduce formarea stricturii trebuie evitată pe durata TFD, deoarece aceștia nu reduc formarea stricturii ci o pot agrava.

### *Nutriția pacienților*

În general, TFD cu PhotoBarr determină disfagie, odinofagie, greață și vărsături. De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să primească alimente lichide în primele zile (până la 4 săptămâni) după aplicarea luminii laser. Dacă este imposibil să se consume alimente și/sau băuturi sau vărsăturile persistă, pacienții trebuie sfătuiți să revină la clinică pentru evaluare și pentru a li se administra fluide intravenos, dacă este necesar.

### *Utilizarea înainte sau după radioterapie*

Dacă TFD este utilizată înainte sau după radioterapie, trebuie păstrat timp suficient între tratamente, pentru a fi siguri că reacția inflamatorie determinată de primul tratament a dispărut înainte de începerea celui de-al doilea tratament.

### *Trombembolism*

Poate să existe un risc crescut de evenimente tromboembolice, în special la pacienți cu imobilizare prelungită, după intervenții chirurgicale majore și cu alți factori de risc pentru trombembolism.

### *Procedura de urmărire*

Nu sunt disponibile date privind efectul pe termen lung al PhotoBarr (peste doi ani) în acest moment. În plus, medicii curanți trebuie să fie conștienți de posibilitatea unei creșteri scuamoase excesive și de riscul nedepistării cancerului.

De aceea trebuie să se continue supravegherea adecvată și strictă, în pofida eventualei reveniri la normal, parțiale sau complete, a membranei mucoase scuamoase examinată endoscopic.

În studiile clinice cu PhotoBarr, supravegherea a fost făcută din trei în trei luni sau din șase în șase luni, după ce patru rezultate consecutive ale biopsiei au indicat că nu mai există displazie gravă (vezi pct. 5.1).

Trebuie luate în considerare tratamentul disponibil și ghidurile de supraveghere.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu PhotoBarr, care să investigheze interacțiunile farmacocinetice medicamente.

Un studiu care investighează interacțiunile farmacocinetice a demonstrat că corticosteroizii administrați înainte sau concomitent cu TFD pentru reducerea formării stricturilor pot duce la diminuarea siguranței tratamentului.

Este posibil ca utilizarea concomitentă a altor medicamente fotosensibilizante (de exemplu Tetraciclină, sulfonamide, fenotiazine, medicamente antidiabetice – derivați de sulfoniluree, diuretice tiazide, griseofulvină și fluorochinolone) pot crește reacția de fotosensibilitate.

TFD cu PhotoBarr determină leziuni intracelulare directe inițiind reacții radicale în lanț care lezează membranele intracelulare și mitocondria. Lezarea țesutului este determinată și de ischemia asociată cu vasoconstricție, activarea trombocitelor și agregare și coagulare. Studiile la animale și pe culturi celulare au sugerat că multe substanțe active pot influența efectele TFD, eventualele exemple fiind descrise mai jos. La om, nu sunt disponibile date pentru a sprijini sau respinge aceste posibilități.

Compușii care distrug specii de oxigen activ sau radicali saprofiți cum sunt dimetil sulfoxid, b-caroten, etanol, format și manitol se presupune că reduc activitatea TFD. De asemenea, datele preclinice sugerează că ischemia țesutului, alopurinolul, blocantele canalelor de caleu și unii inhibitori de sinteză ai prostaglandinelor pot interfera cu PhotoBarr TFD. Medicamentele care reduc coagularea, vasoconstricția sau agregarea trombocitelor, de exemplu inhibitori A<sub>2</sub> de tromboxan, pot reduce eficacitatea TFD.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date clinice disponibile privind sarcinile expuse la porfimer sodic. Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrio/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3) sunt insuficiente. Riscul potențial la om nu este cunoscut. Porfimerul sodic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente înainte, în timpul și cel puțin 90 de zile după tratament.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă porfimerul sodic este excretat în laptele matern. La femeile de șobolan, porfimerul sodic se excretă în laptele matern. Înainte de începerea tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pentru procedura TFD, poate fi necesară sedarea, și prin urmare trebuie luate măsuri de precauție. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje după tratamentul cu TFD dacă au fost sedați în timpul procedurii.

#### 4.8 Reacții adverse

##### *a. Rezumatul profilului de siguranță*

Toți pacienții cărora li se administrează PhotoBarr vor fi fotosensibili și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita lumina soarelui și lumina puternică din interior (vezi pct. 4.4). Într-un studiu de farmacocinetică deschis, toți cei 24 de subiecți sănătoși au avut reacții de fotosensibilitate, care au fost reprezentate în mod caracteristic prin erupție cutanată eritematoasă și edem, și au fost ușoare până

la moderate în intensitate. Reacțiile de fotosensibilitate au fost vizibile în special pe față, mâini și gât, care sunt zonele pielii cele mai susceptibile la expunere întâmplătoare la soare. Alte manifestări cutanate mai puțin frecvente au fost raportate în zone în care au avut loc reacțiile de fotosensibilitate, cum sunt hirsutism, decolorarea pielii, noduli pe piele, încrețirea pielii și fragilitatea pielii. Aceste manifestări pot fi atribuite unei stări de pseudoporfirie (porfirie cutanată indusă temporar de medicament). Frecvența și natura reacțiilor de fotosensibilitate apărute în acest studiu este diferită de incidența înregistrată în alte studii clinice anterioare la pacienți cu cancer (aproximativ 20%) sau incidența raportată spontan din utilizarea clinică a PhotoBarr (< 20%). Este posibil ca expunerea prelungită la lumină la unitatea clinică de cercetări sau expunerea întâmplătoare la lumina solară după ieșirea din spital să determine frecvența mare a reacțiilor de fotosensibilitate. Stilul de viață mai activ al pacienților sănătoși și relativ mai tineri comparativ cu cel al pacienților cu cancer ar fi putut contribui la aceste reacții de fotosensibilitate.

Tratamentul cu TFD cu PhotoBarr plus omeprazol (TFD + OM) a fost comparat cu un grup tratat numai cu omeprazol (numai OM), în studiul clinic controlat EB cu DG. În grupul TFD + OM, au fost tratați 133 pacienți. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost reacțiile de fotosensibilizare (69%), stenoza esofagului (40%), vărsăturile (32%), dureri le toracice care nu sunt de origine cardiacă (20%), pirexie (20%), disfagie (19%), constipație (13%), deshidratare (12%) și greață (11%). Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate în intensitate.

#### *b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse raportate sunt indicate mai jos în Tabelul 5, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100, <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

*Tabelul 5. Rezumatul reacțiilor adverse cu porfimer sodic*

|                                                                                       |                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <u><b>Infecții și infestări</b></u>                                                   |                                                          |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                                          | Bronșită, onicomicoză, sinuzită, infecție cutanată       |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                                      | Pneumonie                                                |
| <u><b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b></u> |                                                          |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                                          | Carcinom bazocelular, lentigo                            |
| <u><b>Tulburări hematologice și limfatice</b></u>                                     |                                                          |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                                          | Leucocitoză                                              |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                                      | Anemie                                                   |
| <u><b>Tulburări ale sistemului imunitar</b></u>                                       |                                                          |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                                      | Hipersensibilitate                                       |
| <u><b>Tulburări metabolice și de nutriție</b></u>                                     |                                                          |
| <i>Foarte frecvente:</i>                                                              | Deshidratare*                                            |
| <i>Frecvente:</i>                                                                     | Scăderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolitic |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                                          | Hipokaliemie                                             |
| <u><b>Tulburări psihice</b></u>                                                       |                                                          |
| <i>Frecvente:</i>                                                                     | Anxietate, insomnie                                      |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                                          | Agitație                                                 |
| <u><b>Tulburări ale sistemului nervos</b></u>                                         |                                                          |
| <i>Frecvente:</i>                                                                     | Cefalee, parestezii, disgeuzie                           |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                                          | Amețeală, hipoestezie, tremurături                       |
| <u><b>Tulburări oculare</b></u>                                                       |                                                          |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                                          | Iritatie oculară, edem ocular                            |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                                      | Cataractă                                                |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Tulburări acustice și vestibulare</u>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                    | Surditate, tinitus, agravarea tinitusului                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <u>Tulburări cardiace</u>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Tahicardie, dureri toracice                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                    | Angină pectorală, fibrilație atrială, flutter atrial, senzație de discomfort toracic                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Tulburări vasculare</u>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                    | Hipertensiune arterială, hemoragie, bufeuri, hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică                                                                                                                                                                                       |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                | Embolie, tromboză venoasă profundă, flebită                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Pleurezie exsudativă, faringită, atelectazie, dispnee                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                    | Sufocare, dispnee de efort, hemotipzie, hypoxie, congestie nazală, pneumonia prin aspirație, tuse productivă, depresie respiratorie, congestia tractului respirator, wheezing                                                                                                                 |
| <u>Tulburări gastro-intestinale</u>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Foarte frecvente:</i>                                        | Stenoză esofagiană dobândită*, vărsături*, disfagie, constipație, greață*                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Sughituri, odinofagie, diaree, dispepsie, ulcer esofagian, durere la nivelul abdomenului superior*, durere abdominală, hematemeză, dureri esofagiene, eructație, melenă (hematochezie), tulburări esofagiene, regurgitare a alimentelor, rigiditate abdominală, spasm esofagian, esofagită.   |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                    | Scaune moi, esofagită ulceroasă, discomfort abdominal, distensie abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, stenoză pilorică dobândită, buze crăpate, colită, flatulență, gastrită, hemoragie gastro-intestinală, halitoză, hemoragie esofagiană, perforarea esofagului.             |
| <i>Cu frecvență necunoscută:</i>                                | Fistulă traheo-esofagiană, necroză gastro-intestinală                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Foarte frecvente:</i>                                        | Reacții de fotosensibilitate                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Prurit, erupție cutanată tranzitorie, fragilitate cutanată, decolorare cutanată, ulcere cutanate, dermatită exfoliativă, xerodermie, miliaria, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, cicatrice, hiperpigmentare cutanată, leziuni cutanate, noduli cutanați, urticarie |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Transpirații reci, dermatită, hirsutism, tendință crescută la echimoze cutanate, cicatrice cheloidă, transpirații nocturne, erupție cutanată fotosensibilă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată scuamoasă, crustă, durere de cicatrice, vitiligo.                                     |
| <u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Dureri de spate, dureri ale membrelor                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Contractură articulară, limitarea mișcărilor articulare, durere toracică musculo-scheletică, fasciită plantară                                                                                                                                                                                |
| <u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Retenție urinară                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <u>Tulburări ale aparatului genital și sânului</u>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Ginecomastie                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <u>Afecțiuni congenitale, familiale și genetice</u>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                     | Nevi pigmentari                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Foarte frecvente</i>                                         | Pirexie                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Frecvente:</i>                                               | Frisoane, fatigabilitate                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                            |                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                | Senzație de căldură, eritem la locul injectiei, letargie, disconfort general, edeme periferice, durere, edem local, intoleranță la temperatură, hipotonie musculară     |
| <u>Investigații diagnostice</u>                                            |                                                                                                                                                                         |
| <i>Frecvente:</i>                                                          | Scădere ponderală, creșterea temperaturii                                                                                                                               |
| <i>Mai puțin frecvente :</i>                                               | Scăderea albuminiei, creșterea cloremiei, creșterea uremiei, scăderea hematocritului, scăderea hemoglobinei, scăderea saturației cu oxigen, scăderea proteinelor totale |
| <u>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</u> |                                                                                                                                                                         |
| <i>Frecvente:</i>                                                          | Durere postprocedurală, abraziune                                                                                                                                       |
| <i>Mai puțin frecvente:</i>                                                | Vezicule, hemoragie postprocedurală                                                                                                                                     |

\* vezi pct. c.

### c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dintre reacțiile adverse grave (RAG) raportate în grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM, 44 (23,1%) au fost considerate ca fiind asociate tratamentului. Cea mai frecvent raportată RAG asociată tratamentului a fost deshidratarea (4%), care a fost observată la 5 pacienți. Majoritatea RAG observate au fost tulburările gastro-intestinale (8 % – 11 pacienți), în special greață (3% - 4 pacienți), vărsături (3% - 4 pacienți) și dureri la nivelul abdomenului superior (2% - 2 pacienți).

Majoritatea cazurilor de stenoză esofagiană asociată tratamentului (care include îngustarea esofagului și stricturi ale esofagului) raportate în grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM au fost de intensitate mică sau moderată (92%). Toate incidențele de stricturi au fost considerate asociate tratamentului, dintre care 1% au fost considerate grave.

Au fost înregistrate 12% cazuri de stricturi esofagiene în timpul primului ciclu de tratament. Rata apariției acestor cazuri a crescut la 32% când a fost administrat al doilea ciclu de tratament, în special în zonele în care al doilea ciclu de tratament se suprapune primului și se ridică la 10% pentru cei care au primit al treilea ciclu de tratament. Majoritatea cazurilor au fost de intensitate mică sau moderată și au putut fi controlate prin 1-2 dilatări. Opt la sută au fost grave, necesitând multiple (6 - >10) dilatări. Formarea stenozei esofagiene nu poate fi redusă sau eliminată prin utilizarea steroizilor.

## 4.9 Supradozaj

### PhotoBarr

Nu există informații despre cazuri de supradozaj cu PhotoBarr. În locul administrării unice recomandate, doza recomandată de 2 mg/kg a fost administrată de două ori la interval de două zile (10 pacienți) și de trei ori în două săptămâni (1 pacient), fără să fie observate reacții adverse notabile. Efectele supradozajului asupra duratei fotosensibilității nu sunt cunoscute. Tratamentul cu laser nu trebuie administrat dacă a fost administrată o supradoză de PhotoBarr. În caz de supradozaj, pacienții trebuie să-și protejeze ochii și pielea de lumina directă a soarelui sau de lumina intensă din interior, timp de 90 de zile. În acest moment, pacienții trebuie să fie testați pentru fotosensibilitate reziduală (vezi pct. 4.4). Porfimerul sodic nu este dializabil.

### Radiația laser

Dozele de lumină care sunt de două sau trei ori mai mari decât doza recomandată au fost administrate câtorva pacienți cu tumori endobronhiale superficiale. Un pacient a prezentat dispnee care i-a pus viața în pericol, iar ceilalți nu au avut complicații majore. Simptome accentuate și leziunea țesutului normal pot apărea ca urmare a unui supradozaj de lumină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grup farmacoterapeutic: Sensibilizatoare utilizate în terapia fotodinamică/ în radioterapie, codul ATC: L01XD01

#### Mecanism de acțiune

Porfimerul sodic este un amestec de unități de porfirină care sunt legate între ele în lanțuri de două până la opt unități. Efectele citotoxice ale porfimerului sodic sunt dependente de lumină și oxigen. Terapia fotodinamică cu PhotoBarr este un proces cu 2 faze. Prima fază constă din injectarea intravenoasă cu PhotoBarr. Eliminarea din diverse țesuturi are loc în 40-72 ore, dar tumorile, pielea și organele sistemului reticuloendotelial (inclusiv ficat și splină) rețin porfimerul sodic un timp mai îndelungat. Iluminarea zonei țintă cu lumina laser cu lungime de undă de 630 nm constituie a doua fază a terapiei. Selecția tumorii și a țesutului displazic pentru tratament poate avea loc în parte prin reținerea selectivă a porfimerului sodic, dar în principal prin distribuția selectivă a luminii. Lezarea celulară determinată de TFD cu porfimerul sodic este o consecință a propagării reacțiilor radicalilor liberi. Inițierea radicalilor poate avea loc după ce porfimerul sodic absoarbe lumina pentru a forma un stadiu de porfirină activă. Transferul spinului de la porfimerul sodic la oxigen molecular poate apoi genera oxigen singlet. Reacțiile ulterioare ale radicalilor liberi pot forma radicali de superoxid și hidroxil. De asemenea, dispariția celulelor tumorii se produce prin necroză ischemică generată de ocluzie vasculară care pare să fie mediată parțial de eliberarea de tromboxan A<sub>2</sub>. Tratamentul cu laser induce un efect fotochimic, nu unul termic. Reacția necrotică și reacția inflamatorie asociată progresează în câteva zile.

#### Eficacitate clinică

Într-un studiu clinic controlat, un grup de pacienți (n=183) tratați cu TFD cu PhotoBarr + OM (omeprazol) a fost comparat cu un grup de pacienți care au primit numai OM (n=70). Pacienții eligibili pentru acest studiu urmau să aibă DG în Esofagul Barrett (EB), dovedit prin biopsie. Pacienții au fost excluși din studiu dacă s-a detectat un cancer invaziv al esofagului, dacă aveau antecedente de cancer altele decât melanom sau dacă au primit TFD anterior pentru esofag. Alte criterii de excludere au fost pacienții cu contraindicație pentru tratament cu omeprazol.

Pacienții randomizați la tratamentul cu TFD au primit PhotoBarr în doză de 2 mg/kg prin injecție intravenoasă lentă timp de 3 până la 5 minute. Unul sau 2 tratamente cu lumină laser au fost administrate după injecția cu PhotoBarr. Prima ședință cu lumină laser s-a efectuat după 40-50 de ore de la injecție și a doua ședință, dacă este indicată, s-a efectuat după 96-120 ore de la injecție. Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg de două ori pe zi) a început cu cel puțin 2 zile înainte de injecția cu PhotoBarr. Pacienții randomizați la grupul de OM au primit omeprazol 20 mg de două ori pe zi, pe cale orală, pe parcursul studiului.

Pacienții au fost urmăriți la interval de 3 luni până când 4 rezultate consecutive ale biopsiei edoscopice trimestriale de urmărire au fost negative la DG, apoi bianual până când ultimul pacient înrolat a încheiat cel puțin 4 de luni de evaluări de urmărire după randomizare.

TFD cu PhotoBarr + OM a fost eficientă în eliminarea DG la pacienți cu EB. La o analiză finală, realizată la cel puțin 24 de luni de urmărire, un procent de pacienți semnificativ din punct de vedere statistic (77%) din grupul TFD cu PhotoBarr + OM au demonstrat ablația completă a DG comparativ cu 39% din pacienții din grupul tratat numai cu OM (p<0,0001). Cincizeci și doi la sută dintre pacienții din grupul TFD + OM au prezentat un epiteliu celular scuamos normal, în timp ce 59% nu au prezentat displazie, comparativ cu 7% și 14% din grupul tratat numai cu OM, respectiv (p<0,0001). Aceste rezultate confirmă rezultatele observate după cel puțin 6 luni de urmărire, care au prezentat ablația DG la 72% pacienți din grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM comparativ cu 31% din grupul tratat numai cu OM. Patruzeci și unu la sută dintre pacienți au prezentat epiteliu celular scuamos normal, iar 49% nu au avut displazie.

La sfârșitul perioadei minime de urmărire de doi ani, 13% din grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM au evoluat la cancer comparativ cu 28% din grupul tratat numai cu OM în populația de tratat. Proportia de pacienți care a evoluat la cancer în grupul tratat cu TFD cu PhotoBarr + OM a fost statistic mai mică în grupul tratat cu numai OM ( $p=0,0060$ ). Curbele de supraviețuire arată că, la sfârșitul perioadei de urmărire, pacienții din grupul PhotoBarr TFD + OM au avut 83% șansă de a scăpa de cancer comparativ cu 53% șansă pentru pacienții din grupul tratat cu numai cu OM. Comparatia dintre curbele de supraviețuire ale celor două grupe de tratament utilizând testul clasificării în registru a arătat statistic diferența majoră dintre curbele celor două grupuri în populația de tratat ( $p=0,0014$ ), indicând o întârziere semnificativă în evoluția cancerului.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica porfimerului sodic a fost studiată la 12 pacienți cu cancer endobronhial și 23 de subiecți sănătoși (11 bărbați și 12 femei), cărora li s-a administrat porfimer sodic în doză de 2 mg/kg sub formă de injecție intravenoasă lentă. Probele de plasmă au fost recoltate până la 56 de zile (la pacienți) sau 36 zile (la voluntari) după administrarea -injecției.

La pacienți, media concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) a fost de 79,6  $\mu\text{g/ml}$  (CV 61%, domeniu 39-222), în timp ce la voluntari  $C_{max}$  a fost de 40  $\mu\text{g/ml}$  și  $ASC_{inf}$  a fost de 2400  $\mu\text{g/h}$  și ml.

### *Distribuție*

*In vitro*, legarea porfimerului sodic de proteina serică umană este de aproximativ 90% și independentă de concentrație între 20 și 100  $\mu\text{g/ml}$ .

### *Eliminare*

Porfimerul sodic este eliminat treptat din organism, cu un clearance total ( $CL_T$ ) mediu de 0,859 ml/oră și kg (C.V. 53%) la pacienți. Descompunerea serului a fost biexponențială, cu o fază de distribuție lentă și o fază foarte lungă de eliminare, care a început aproximativ 24 de ore după injecție. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) a fost de 21,5 zile (C.V. 26 %, interval 264-672) la pacienți și 17 zile la voluntari.

### *Grupe speciale de pacienți*

Influența insuficienței renale și hepatice asupra expunerii la porfimer sodic nu a fost evaluată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Sexul nu a avut niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici cu excepția  $t_{max}$ , care a fost de aproximativ 1,5 ore la femei și 0,17 ore la bărbați. La momentul fotoactivării dorite, la 40-50 de ore de la injecție, profilele farmacocinetice ale porfimerului sodic la bărbați și la femei au fost foarte similare.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În absența luminii, porfimerul sodic nu a fost mutagen în testele standard de genotoxicitate. Cu activarea luminii, porfimerul sodic a fost mutagen în câteva teste *in vitro*.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost insuficiente pentru a sprijini siguranța administrării porfimerului sodic în timpul sarcinii, deoarece nu a fost utilizată activarea luminii. În aceste studii, fetotoxicitatea, dar nu teratogenicitatea, a fost observată la șobolani și iepuri numai la doze intravenoase evaluate (mai mari decât sau egale cu 4 mg/kg) și la o frecvență mai mare (zilnic) comparativ cu utilizarea în clinică.

Studiile preclinice arată că excreția componentelor de porfimer sodic are loc în principal prin materiile fecale

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

*Pulbere:* 3 ani.

*După reconstituire:* trebuie utilizat imediat (în maxim 3 ore).

După ce a fost reconstituit, PhotoBarr trebuie utilizat imediat (în maxim 3 ore) și trebuie protejat de lumină. Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore la 23°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiolă după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.  
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon (sticlă tip I, capacitate 40 ml) cu un capac butilic gri a 75 mg pulbere.  
Mărimea ambalajului: 1 flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

*Instrucțiuni pentru reconstituire*

Flaconul de PhotoBarr 75 mg trebuie reconstituit cu 31,8 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5%, rezultând o concentrație finală de 2,5 mg/ml de porfimer de sodiu în soluția injectabilă.

Nu utilizați alți solvenți. Nu amestecați PhotoBarr cu alte medicamente în aceeași soluție. Trebuie reconstituite suficiente flacoane de PhotoBarr pentru a asigura pacientului o doză de 2 mg/kg. Pentru majoritatea pacienților (până la 75 kg) două flacoane de PhotoBarr 75 mg sunt suficiente. Un flacon de PhotoBarr 15 mg va trata încă 7,5 kg de greutate corporală.

*Expunerea la medicament și eliminarea acestuia*

Suprafața pe care a fost vărsat PhotoBarr trebuie ștersă cu o umedă cârpă. Orice contact cu pielea și ochii trebuie evitat datorită reacțiilor potențiale de fotosensibilitate după expunerea la lumină; se recomandă folosirea mănușilor din cauciuc și protejarea ochilor.

PhotoBarr este destinat unei singure utilizări și orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

*Expunerea accidentală*

PhotoBarr nu este nici un iritant ocular principal, nici un iritant dermic principal. Cu toate acestea, datorită potențialului de a induce fotosensibilitate, PhotoBarr poate fi iritant pentru ochi și/sau piele în prezența luminii intense. Este important să se evite contactul cu ochii și tegumtele în timpul preparării și/sau administrării. Similar cazului de supradozaj terapeutic, orice persoană expusă accidental trebuie protejată de toate sursele de lumină intensă.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/04/272/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 martie 2004

Data ultimei reînnoiri: 4 martie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului, <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

**A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE  
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Axcan Pharma SAS  
Route de Bû  
78550 Houdan  
Franța

**B CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

DAPP va agreea detaliile materialelor educaționale împreună cu Autoritățile Naționale Competente, pentru a se asigura că toți profesioniștii din domeniul sanitar care intenționează să prescrie și/sau să distribuie PhotoBarr au primit următoarele:

- Ghidul pentru prescriptor
- Kit-ul cu diapozitive pentru prescriptor
- Ghidul pentru administrare și monitorizare destinat profesioniștilor din domeniul sanitar
- Cardul de alertă destinat pacientului
- Ghidul pacientului

Următoarele *elemente cheie* trebuie incluse în materialele educaționale:

Ghidul și kit-ul cu diapozitive pentru prescriptor

- Instrumentele educaționale sunt concepute pentru a ajuta medicii să optimizeze raportul risc-beneficiu al tratamentului cu porfimer.
- Pacienții NU trebuie tratați cu porfimer dacă:
  - au afecțiuni hepatice grave.
  - au fistule traheale sau bronho-esofagiene.
  - suspectează prezența eroziunilor vaselor de sânge mari.
- Se recomandă prudență în cazul pacienților cu afecțiuni hepatice moderate
- Înaintea începerii tratamentului,
  - Pacientul trebuie examinat pentru a se stabili tipul de piele
  - Pacienții trebuie atenționați asupra timpului lung de înjumătățire plasmatică a porfimerului și asupra faptului că acest compus se activează la lumină.
  - Pacienții trebuie să evite expunerea la lumină timp de 60-90 de zile după administrare.
  - Toți pacienții trebuie informați că ecranele anti-UV nu sunt eficiente pentru blocarea luminii vizibile care activează porfimerul.
  - Pacienții trebuie atenționați asupra factorilor de risc potențiali (fototipul pielii și insuficiența hepatică).

- o Pacienții trebuie instruiți să solicite ajutor medical dacă în timpul tratamentului cu porfimer sau după tratament apar semne/simptome care sugerează fotosensibilitate.

#### Ghidul pentru administrare și monitorizare destinat profesioniștilor din domeniul sanitar

- Este importantă respectarea cu exactitate a pașilor corecți pentru reconstituirea și administrarea porfimerului.
- Este important ca laserul să aibă o doză adecvată a luminii și o setare corectă.
- Toate produsele neutilizate sau materialele reziduale trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.
- Profesioniștii din domeniul sanitar trebuie să aibă în vedere reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului sau la scurt timp după aceea, precum și modul de tratare a acestora.
- Pacienții trebuie atenționați asupra posibilității de apariție a reacțiilor adverse de lungă durată, în special asupra fotosensibilității, și trebuie să aibă în vedere solicitarea ajutorului medical în cazul în care apar aceste reacții.
- Tipul pielii pacientului și data injecției trebuie înregistrate pe cardul de alertă destinat pacientului

#### Cardul de alertă destinat pacientului

- Necesitatea de a arăta acest card tuturor medicilor care îl tratează
- Că PhotoBarr
  - o Rămâne în organismul dumneavoastră timp de 60-90 de zile după administrarea injecției
  - o Este activat de lumina vizibilă
  - o Există un risc crescut de fotosensibilitate (sensibilitate față de lumină)
  - o Pielea expusă se va înroși și va produce disconfort în majoritatea cazurilor, dar sunt posibile cazuri severe de fotosensibilitate
  - o Ecranele solare disponibile pe piață nu sunt eficiente pentru prevenirea sensibilității determinate de lumină
  - o Fotosensibilitatea poate fi prevenită doar prin evitarea expunerii la soare timp de 90 de zile după administrarea injecției de PhotoBarr
- Nu trebuie să fiți tratat(ă) cu PhotoBarr dacă aveți boli grave ale ficatului (de exemplu ciroză)
- Trebuie să vi se facă analiza tipului de piele
- Cardul are un spațiu destinat medicului pentru a înregistra tipul de piele și data injecției.

#### Ghidul pacientului

- Prezentare și introducere scurtă a esofagului Barrett și a displaziei grave
- Ce este terapia fotodinamică
- Pacienții trebuie să își informeze medicul **înainte** de începerea tratamentului dacă au avut boli hepatice grave.
- Că PhotoBarr
  - o Rămâne în organismul dumneavoastră timp de 60-90 de zile după administrarea injecției
  - o Este activat de lumina vizibilă
  - o Există un risc crescut de fotosensibilitate (sensibilitate la lumină)
  - o Pielea expusă se va înroși și va produce disconfort în majoritatea cazurilor, dar sunt posibile cazuri severe de fotosensibilitate
  - o Ecranele solare disponibile pe piață nu sunt eficiente pentru prevenirea sensibilității determinate de lumină

- Fotosensibilitatea poate fi prevenită doar prin evitarea expunerii la soare timp de 90 de zile după administrarea injecției de PhotoBarr
- Este important ca pacienții să informeze medicul dacă s-au expus la soare după ce li s-a administrat tratamentul cu PhotoBarr.
- Există câteva cazuri de reacții adverse potențiale de care pacienții trebuie informați.

- **ALTE CONDIȚII**

*Planul de management al riscului*

Deținătorul autorizației de punere pe piață se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 2 a Planului de management al riscului (PMR) prezentată în Modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață, precum și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă:

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea Agenției Europene a Medicamentului

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

#### **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie de carton - 15 mg

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PhotoBarr 15 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
Porfimer sodic

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon conține porfimer sodic 15 mg.  
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține porfimer sodic 2,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acid clorhidric, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă.  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.  
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.  
După reconstituire, protejați medicamentul de lumină și utilizați-l în maxim 3 ore.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/04/272/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

Flacon de 15 mg - 7 ml

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

PhotoBarr 15 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
Porfimer sodic  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

15 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie de carton- 75 mg

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PhotoBarr 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă.  
Porfimer sodic

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE)**

Un flacon conține porfimer sodic 75 mg.  
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține porfimer sodic 2,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acid clorhidric, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.  
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.  
După reconstituire, protejați medicamentul de lumină și utilizați-l în maxim 3 ore.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|-------------------------------------------------------|

EU/1/04/272/002

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|------------------------------------------------------------|

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

Flacon de 75 ml - 40 ml

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

PhotoBarr 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
Porfimer sodic  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

75 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### PhotoBarr 15 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Porfimer sodic

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este PhotoBarr și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați PhotoBarr
3. Cum să utilizați PhotoBarr
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PhotoBarr
6. Informații suplimentare

#### **1. CE ESTE PHOTOBARR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

PhotoBarr este un medicament activat de lumină, utilizat în terapia fotodinamică (TFD) în asociere cu radiație roșie de laser care nu provoară arsuri. TFD țintește și distruge specific celulele anormale.

PhotoBarr este utilizat pentru îndepărtarea displaziei grave (celule cu modificări atipice care cresc riscul dezvoltării cancerului) la pacienți cu esofag Barrett (îngustarea esofagului)

#### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI PHOTOBARR**

##### **Nu utilizați PhotoBarr**

- dacă știți că sunteți alergic (hipersensitiv) la porfimerul sodic, alte porfirine sau la oricare dintre componentele medicamentului PhotoBarr (enumerate la punctul 6, 'Ce conține PhotoBarr')
- dacă aveți porfirie.
- dacă aveți o comunicare (fistulă) între esofag și căile respiratorii
- dacă suferiți de varice ale venelor esofagului sau eroziune a altor vase mari de sânge
- dacă aveți ulcerații pe esofag
- aveți probleme grave cu ficatul sau rinichii

##### **Aveți grijă deosebită cu PhotoBarr**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vreuna din cele de mai jos se aplică în cazul dumneavoastră:

- luați alte medicamente (vezi mai jos),
- aveți probleme cu ficatul sau rinichii
- aveți antecedente de cataractă în familie
- aveți cel puțin 75 de ani,
- aveți sau ați avut boli de inimă sau plămâni

Datorită lipsei de experiență, PhotoBarr nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Utilizarea altor medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Unele medicamente, cum ar fi antibioticele și/sau antidiabeticele pot crește riscul reacțiilor de fotosensibilitate.

### **Administrarea PhotoBarr cu alimente și lichide**

Aplicarea luminii laser va induce dificultăți la înghițire (durere, greață și vărsături). De aceea, trebuie să consumați doar alimente lichide timp de câteva zile (în unele cazuri până la 4 săptămâni).

Dacă nu puteți mânca sau bea, sau dacă continuați să vomitați, trebuie să reveniți la clinică pentru îngrijire medicală.

### **Sarcina și alăptarea**

PhotoBarr nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în perioada când li se administrează PhotoBarr și 90 de zile după aceea.

Trebuie să întrerupeți alăptarea înainte de începerea tratamentului cu PhotoBarr.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-au efectuat studii cu privire la capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În timpul tratamentului cu lumină este posibilă vi se administreze sedative. În acest caz, trebuie să evitați orice activități care necesită atenție sau concentrare, cum ar fi conducerea unui autovehicul sau folosirea utilajelor.

## **3. CUM SĂ UTILIZAȚI PHOTOBARR**

### **Cum funcționează terapia fotodinamică (TFD)?**

O sedință de TFD constă dintr-o injecție cu PhotoBarr și una sau două aplicări de lumină laser.

Pentru a crește rata dumneavoastră de răspuns, pot fi necesare până la trei ședințe de TFD, eșalonate la cel puțin 90 de zile.

*Injecția de PhotoBarr:* Vi se va administra o injecție de PhotoBarr (2 mg/kg) cu 40-50 de ore înainte de tratamentul cu lumină laser. Soluția de culoare roșu-maroniu va fi injectată lent, timp de 3-5 minute, într-o venă.

*Tratamentul cu radiația laser:* Medicul dumneavoastră va aplica radiația/lumina roșie de laser (nu este un laser care să provoace arsuri) pe zona necesară cu ajutorul unui endoscop (un dispozitiv utilizat pentru a vedea în interiorul anumitor părți ale corpului). Vi se poate administra un al doilea tratament cu lumină laser după 96-120 de ore de la injecția inițială de PhotoBarr.

Pentru a minimaliza disconfortul, vi se va administra un sedativ și vi se va face anestezie locală.

### **Ce trebuie să fac dacă nu pot efectua tratamentul cu lumină laser?**

Atât medicamentul cât și lumina laser sunt necesare pentru ca terapia să fie eficace. Dacă vă dați seama că nu v-ați prezentat la vizita pentru tratamentul cu laser, contactați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide cum să continuați tratamentul.

### **Cum să preveniți o reacție de fotosensibilitate**

Reacțiile de fotosensibilitate sunt reacții adverse foarte frecvente ale medicamentului PhotoBarr (afectând mai mult decât 2 pacienți din 3). Acestea constau în principal în reacții similare arsurilor solare, o ușoară roșeață a pielii expuse, de obicei la nivelul faței și mâinilor. Timp de **90 de zile** după injecția cu PhotoBarr, trebuie să luați măsuri de precauție pentru a evita expunerea pielii și ochilor la lumină. Dacă aveți probleme cu ficatul, această perioadă poate fi mai mare.

Deoarece PhotoBarr este activat de componenta roșie a luminii, cremele/loțiunile cu ecran împotriva razelor UV (ultraviolete) nu vă protejează împotriva reacțiilor de fotosensibilitate.

#### *Lumina solară directă:*

Înainte de a merge pentru a vi se administra injecția de PhotoBarr, verificați dacă aveți acasă storuri și perdele adecvate pentru a bloca lumina puternică a soarelui. Dacă mergeți afară în timpul zilei (chiar în zile noroase și când călătoriți într-un autovehicul, trebuie să luați următoarele măsuri de precauție:

- acoperiți cât de multă piele puteți purtând cămăși cu mânecă lungă, pantaloni, șosete, pantofi, mănuși și o pălărie cu boruri mari
- protejați-vă ochii cu ochelari de soare de culoare închisă.
- nu uitați să vă luați îmbrăcăminte de protecție și ochelari de soare când vă duceți la consultație, deoarece veți deveni fotosensibili odată ce vă este administrată injecția.

#### *Lumina din interior:*

Evitați expunerea la lumina puternică din interior (inclusiv lămpi dentare, lămpi din sala de operație, becuri fără abajur foarte apropiate sau neon).

Cu toate acestea, pentru a grăbi procesul natural de inactivare a medicamentului în organismul dumneavoastră, este recomandat să expuneți pielea la valori normale de lumină interioară. Nu trebuie să stați într-o cameră întunecată.

#### **Test de fotosensibilitate a pielii**

Aproximativ la 90 de zile după injecția cu PhotoBarr, trebuie să testați fotosensibilitatea pielii dumneavoastră după cum urmează:

Tăiați o gaură de aproximativ 5 cm într-o pungă de hârtie pe care o puteți pune pe mână sau pe cot (dar nu pe față).

Expuneți o porțiune mică de piele la soare timp de 10 minute.

După o zi, controlați zona expusă pentru a observa dacă apar roșeață, umflătură sau bășici.

- dacă nu apare niciuna dintre acestea pe zona expusă, puteți reveni treptat la activitățile normale efectuate în aer liber, limitând expunerea la soare în timpul orelor de la amiază.
- dacă observați unul dintre aceste semne, continuați să vă protejați de lumină puternică încă 2 săptămâni, apoi repetați testul pe piele.

Dacă mergeți în concediu într-o zonă cu mai mult soare, nu uitați să repetați testul pe piele, în special dacă unele zone ale pielii nu au fost expuse la soare de când vi s-a administrat tratamentul cu PhotoBarr.

#### **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, PhotoBarr poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Toți pacienții care primesc PhotoBarr vor fi fotosensibili (sensibili la lumină) și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita lumina solară directă și lumina puternică din interior (vezi mai sus 'Cum se previne o reacție de fotosensibilitate').

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră:

- dacă observați o schimbare a vederii. Trebuie să efectuați un consult oftalmologic.
- dacă nu puteți înghiți deloc sau vomitați în mod repetat

Reacțiile adverse pot să apară cu anumite frecvențe, definite după cum urmează:

|                      |                                          |
|----------------------|------------------------------------------|
| Foarte frecvente:    | afectează mai mult de 1 pacient din 10   |
| Frecvente:           | afectează 1 până la 10 pacienți din 100  |
| Mai puțin frecvente: | afectează 1 până la 10 pacienți din 1000 |

|              |                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------|
| Rare:        | afectează 1 până la 10 pacienți din 10000             |
| Foarte rare: | afectează mai puțin de 1 pacient din 10000            |
| Necunoscute: | frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile |

### **Reacții adverse foarte frecvente**

- febră,
- reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 3)
- vărsături, greață,
- îngustarea esofagului, dificultăți la înghițire care pot determina dureri,
- constipație, deshidratare

### **Reacții adverse frecvente**

- dureri de spate, dureri la nivelul mâinilor și picioarelor, dureri datorate tratamentului,
- dureri de cap, nervozitate, senzație de furnicături, tulburări de somn.
- rigiditate abdominală, dureri de stomac, vărsături cu sânge,
- tulburări ale esofagului, cum ar fi ulcere, iritație și senzație de strângere,
- pierdere de materii fecale, scaun (materii fecale) de culoare foarte închisă, dureri în gât, pierderea poftelor de mâncare, sughițuri, răgâieli.
- lichid în torace, durere în piept, bătăi rapide ale inimii, dificultate respiratorie, dureri datorate tratamentului, tremurături datorate febrei mari, frisoane,
- scădere în greutate, scăderea apetitului, senzație de oboseală, pierderea gustului
- ulcere cutanate, eczeme, senzație de mâncărime a pielii, erupții pe piele, modificări de culoare a pielii, zgârieturi, cicatrici, țesut anormal, umflături pe piele, chisturi foarte mici în piele, piele uscată și fragilă.

### **Reacții adverse mai puțin frecvente**

- dificultăți de respirație, scăderea nivelului de oxigen, senzație de sufocare, edem al căilor respiratorii, prezența de lichid în tractul respirator, dificultăți de respirație în timpul activităților fizice, respirație șuierătoare, tuse productivă, tuse cu sânge, congestia nasului,
- infecții ale plămânilor, infecții ale sinusurilor,
- durere toracică sau atac de cord, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială, senzație de disconfort în piept
- rezultate anormale ale analizelor de sânge, inclusiv creșterea numărului celulelor albe din sânge, scăderea concentrației de potasiu,
- sângerări, pierdere de sânge, tendința crescută la vânătăi,
- dezvoltarea sânilor la bărbați, incapacitatea de a urina, intoleranță la căldură, transpirații reci, transpirații nocturne,
- edem general, dureri generale, durere toracică musculară și osoasă, rigiditate a articulațiilor, inflamația călcâiului,
- tremurături, agitație, amețeli, senzația de amorțeală a membrelor, bufeuri, senzație de slăbiciune, stare de rău general.
- pierderea auzului, țuit în urechi, umflarea ochilor, dureri oculare,
- erupții pe piele, roșeață la locul de administrare a injecției, infecții cu ciuperci la unghii, infecție a pielii, bășici, senzație de mâncărime a pielii, cicatrice cheloidă la locul de administrare a injecției, dureri la nivelul cicatricei, cruste, prezența de umflături pe piele, creșterea anormală a părului

### **Reacții adverse cu frecvență necunoscută**

- infecție la nivelul plămânilor
- număr scăzut de globule roșii în sânge
- cataractă
- leziune la nivelul intestinului, deschidere anormală între trahee și esofag

- reacție alergică
- cheaguri de sânge în vasele de sânge, blocarea arterelor, inflamația unei vene

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ PHOTOBARR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați PhotoBarr după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, PhotoBarr trebuie protejat de lumină și folosit imediat (în decurs de 3 ore). Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 3 ore la 23°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține PhotoBarr

- Substanța activă este porfimer sodic. Fiecare flacon conține porfimer sodic 15 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține porfimer sodic 2,5 mg.
- Celelalte componente sunt acidul clorhidric și hidroxidul de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

### Cum arată PhotoBarr și conținutul cutiei

PhotoBarr este o pulbere de culoare roșu-maroniu, pentru soluție injectabilă.

Un flacon de unică utilizare per cutie.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricant

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

### Acest prospect a fost aprobat în

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### PhotoBarr 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă.

Porfimer sodic

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este PhotoBarr și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați PhotoBarr
3. Cum să utilizați PhotoBarr
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PhotoBarr
6. Informații suplimentare

#### **1. CE ESTE PHOTOBARR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

PhotoBarr este un medicament activat de lumină, utilizat în terapia fotodinamică (TFD), în asociere cu radiație roșie de laser care nu provoacă arsuri. TFD întărește și distruge specific celulele anormale.

PhotoBarr este utilizat pentru îndepărtarea displaziei grave (celule cu modificări atipice care cresc riscul dezvoltării cancerului) la pacienți cu esofag Barrett (îngustarea esofagului).

#### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI PHOTOBARR**

##### **Nu utilizați PhotoBarr**

- dacă sunteți alergic (hipersensitiv) la porfimerul sodic, alte porfirine sau la oricare dintre componentele medicamentului PhotoBarr (enumerate la punctul. 6, “Ce conține PhotoBarr”)
- dacă aveți porfirie.
- dacă aveți o comunicare (fistulă) între esofag și căile respiratorii
- dacă suferiți de varice ale venelor esofagului sau eroziune a altor vase mari de sânge
- dacă aveți ulcerații pe esofag
- aveți probleme grave cu ficatul sau rinichii

##### **Aveți grijă deosebită cu PhotoBarr**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vreuna din cele de mai jos se aplică în cazul dumneavoastră:

- luați alte medicamente,
- aveți probleme cu ficatul sau rinichii
- aveți antecedente de cataractă în familie,
- aveți cel puțin 75 de ani,
- aveți sau ați avut boli de inimă sau plămâni

Datorită lipsei de experiență, PhotoBarr nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 18 ani.

## Utilizarea altor medicamente

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Unele medicamente, cum ar fi antibioticele și/sau antidiabeticele pot crește riscul reacțiilor de fotosensibilitate.

## Administrarea PhotoBarr cu alimente și lichide

Aplicarea luminii laser va induce dificultăți la înghițire (durere, greață și vărsături). De aceea, trebuie să consumați doar alimente lichide timp de câteva zile (în unele cazuri până la 4 săptămâni).

Dacă nu puteți mânca sau bea, sau dacă continuați să vomitați, trebuie să reveniți la clinică pentru îngrijire medicală.

## Sarcina și alăptarea

PhotoBarr nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în perioada când li se administrează PhotoBarr și 90 de zile după aceea.

Trebuie să întrerupeți alăptarea înainte de începerea tratamentului cu PhotoBarr.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii cu privire la capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În timpul tratamentului cu lumină este posibilă să se administreze sedative. În acest caz, trebuie să evitați orice activitate care necesită atenție sau concentrare, cum ar fi conducerea unui autovehicul sau folosirea utilajelor.

## 3. CUM SĂ UTILIZAȚI PHOTOBARR

### Cum funcționează terapia fotodinamică (TFD)?

O sedință de TFD constă dintr-o injecție cu PhotoBarr și una sau două aplicări de lumină laser. Pentru a crește rata dumneavoastră de răspuns, pot fi necesare până la trei ședințe de TFD, eșalonate la cel puțin 90 de zile.

*Injecția de PhotoBarr:* Vi se va administra o injecție intravenoasă de PhotoBarr (2 mg/kg) cu 40-50 de ore înainte de tratamentul cu lumină laser. Soluția de culoare roșu--maroniu va fi injectată lent, timp de 3-5 minute, într-o venă.

*Tratamentul cu radiația laser:* Medicul dumneavoastră va administra radiație roșie laser (care nu provoacă arsuri) pe zona tratată, cu ajutorul unui endoscop (un dispozitiv utilizat pentru a vedea în interiorul anumitor părți ale corpului). Vi se poate administra un al doilea tratament cu lumină laser după 96-120 de ore de la injecția inițială de PhotoBarr. Pentru a minimaliza disconfortul, vi se va administra un sedativ și vi se va face anestezie locală.

### Ce trebuie să fac dacă nu pot efectua tratamentul cu lumină laser?

Atât medicamentul cât și lumina laser sunt necesare pentru ca terapia să fie eficace. Dacă vă dați seama că nu v-ați prezentat la vizita pentru tratamentul cu laser, contactați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide cum să continuați tratamentul.

### Cum să preveniți o reacție de fotosensibilitate

Reacțiile de fotosensibilitate sunt reacții adverse foarte frecvente ale medicamentului PhotoBarr (afectând mai mult decât 2 pacienți din 3). Acestea constau în principal în reacții similare arsurilor solare, o ușoară roșeață a pielii expuse, de obicei la nivelul feței și mâinilor. Timp de **90 de zile** după

injecția cu PhotoBarr, trebuie să luați măsuri de precauție pentru a evita expunerea pielii și ochilor la lumină. Dacă aveți probleme cu ficatul, această perioadă poate fi mai mare.

Deoarece PhotoBarr este activat de componenta roșie a luminii, cremele/loțiunile cu ecran împotriva razelor UV (ultraviolete) nu vă protejează împotriva reacțiilor de fotosensibilitate.

#### *Lumina solară directă:*

Înainte de a merge pentru a vi se administra injecția de PhotoBarr, verificați dacă aveți acasă storuri și perdele adecvate pentru a bloca lumina puternică a soarelui. Dacă mergeți afară în timpul zilei (chiar în zile noroase și când călătoriți într-un autovehicul, trebuie să luați următoarele măsuri de precauție:

- acoperiți cât de multă piele puteți purtând cămăși cu mânecă lungă, pantaloni, șosete, pantofi, mănuși și o pălărie cu boruri mari
- protejați-vă ochii cu ochelari de soare de culoare închisă.
- nu uitați să vă luați îmbrăcăminte de protecție și ochelari de soare când vă duceți la consultație, deoarece veți deveni fotosensibili odată ce vă este administrată injecția.

#### *Lumina din interior:*

Evitați expunerea la lumina puternică din interior (inclusiv lămpi dentare, lămpi din sala de operație, becuri fără abajur foarte apropiate sau neon).

Cu toate acestea, pentru a grăbi procesul natural de inactivare a medicamentului în organismul dumneavoastră, este recomandat să expuneți pielea la valori normale de lumină interioară. Nu trebuie să stați într-o cameră întunecată.

#### **Test de fotosensibilitate a pielii**

Cam la 90 de zile după injecția cu PhotoBarr, trebuie să testați fotosensibilitatea pielii dumneavoastră după cum urmează:

Tăiați o gaură de aproximativ 5 cm într-o pungă de hârtie pe care o puteți pune pe mână sau pe cot (dar nu pe față).

Expuneți o porțiune mică de piele la soare timp de 10 minute.

După o zi, controlați zona expusă pentru a observa dacă apar roșeață, umflătură sau bășici.

- dacă nu apare nici una dintre acestea pe zona expusă, puteți reveni treptat la activitățile normale efectuate în aer liber, limitând expunerea la soare în timpul orelor de la amiază.
- dacă observați unul dintre aceste semne, continuați să vă protejați de lumină puternică încă 2 săptămâni, apoi repetați testul pe piele.

Dacă mergeți în concediu într-o zonă cu mai mult soare, nu uitați să repetați testul pe piele, în special dacă unele zone ale pielii nu au fost expuse la soare de când vi s-a administrat tratamentul cu PhotoBarr.

#### **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, PhotoBarr poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Toți pacienții care primesc PhotoBarr vor fi fotosensibili (sensibili la lumină) și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita lumina solară directă și lumina puternică din interior (vezi mai sus 'Cum se previne o reacție de fotosensibilitate').

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră:

- dacă observați o schimbare a vederii. Trebuie să efectuați un consult oftalmologic.
- dacă nu puteți înghiți deloc sau vomitați în mod repetat

Reacțiile adverse pot să apară cu anumite frecvențe, definite după cum urmează:

Foarte frecvente: afectează mai mult de 1 pacient din 10

|                      |                                                       |
|----------------------|-------------------------------------------------------|
| Frecvente:           | afectează 1 până la 10 pacienți din 100               |
| Mai puțin frecvente: | afectează 1 până la 10 pacienți din 1.000             |
| Rare:                | afectează 1 până la 10 pacienți din 10.000            |
| Foarte rare:         | afectează mai puțin de 1 pacient din 10.000           |
| Necunoscute:         | frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile |

### Reacții adverse foarte frecvente

- febră,
- reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 3)
- vărsături, greață,
- îngustarea esofagului, dificultăți la înghițire care pot determina,
- constipație, deshidratare

### Reacții adverse frecvente

- dureri de spate, dureri la nivelul mâinilor și picioarelor, dureri datorate tratamentului,
- dureri de cap, nervozitate, senzație de furnicături, tulburări de somn.
- rigiditate abdominală, dureri de stomac, vărsături cu sânge,
- tulburări ale esofagului, cum ar fi ulcere, iritație și senzație de strângere,
- pierdere de materii fecale, scaun (materii fecale) de culoare foarte închisă, dureri în gât, pierderea poftelor de mâncare, sughițuri, râgâieli.
- lichid în torace, durere în piept, bătăi rapide ale inimii, dificultate respiratorie, dureri datorate tratamentului, tremurături datorate febrei mari, frisoane,
- scădere în greutate, scăderea apetitului, senzație de oboseală, pierderea gustului
- ulcere cutanate, eczeme, senzație de mâncărime a pielii, erupții pe piele, modificări de culoare a pielii, zgârieturi, cicatrici, țesut anormal, umflături pe piele, chisturi foarte mici în piele, piele uscată și fragilă.

### Reacții adverse mai puțin frecvente

- dificultăți de respirație, scăderea nivelului de oxigen, senzație de sufocare, edem al căilor respiratorii, prezența de lichid în tractul respirator, dificultăți de respirație în timpul activităților fizice, respirație șuierătoare, tuse productivă, tuse cu sânge, congestia nasului,
- infecții ale plămânilor, infecții ale sinusurilor,
- durere toracică sau atac de cord, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială, senzație de disconfort în piept
- rezultate anormale ale analizelor de sânge, inclusiv creșterea numărului celulelor albe din sânge, scăderea concentrației de potasiu,
- sângerări, pierdere de sânge, tendința crescută la vânătăi,
- dezvoltarea sânilor la bărbați, incapacitatea de a urina, intoleranță la căldură, transpirații reci, transpirații nocturne,
- edem general, dureri generale, durere toracică musculară și osoasă, rigiditate a articulațiilor, inflamația călcâiului,
- tremurături, agitație, amețeli, senzația de amorțeală a membrelor, bufeuri, senzație de slăbiciune, stare de rău general.
- pierderea auzului, țiuit în urechi, umflarea ochilor, dureri oculare,
- erupții pe piele, roșeață la locul de administrare a injecției, infecții cu ciuperci la unghii, infecție a pielii, bășici, senzație de mâncărime a pielii, cicatrice cheloidă la locul de administrare a injecției, dureri la nivelul cicatricei, cruste, prezența de umflături pe piele, creșterea anormală a părului

### Reacții adverse cu frecvență necunoscută

- infecție la nivelul plămânilor
- număr scăzut de globule roșii în sânge

- cataractă
- leziune la nivelul intestinului, deschidere anormală între trahee și esofag
- reacție alergică
- cheaguri de sânge în vasele de sânge, blocarea arterelor, inflamația unei vene

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ PHOTOBARR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați PhotoBarr după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, soluția de PhotoBarr trebuie protejată de lumină și folosită imediat (în decurs de 3 ore). Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 3 ore la 23°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține PhotoBarr

- Substanța activă este porfimer sodic. Fiecare flacon conține de porfimer sodic 75 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține porfimer sodic 2,5 mg.
- Celelalte componente sunt acidul clorhidric și hidroxidul de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

### Cum arată PhotoBarr și conținutul cutiei

PhotoBarr este o pulbere de culoare roșu-maroniu, pentru soluție injectabilă.

Un flacon de unică utilizare per cutie.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

### Fabricant

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

### Acest prospect a fost aprobat în

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.