

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

PhotoBarr 15 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mg porfimeru sodného. Po rozpustení prášku každý ml roztoku obsahuje 2,5 mg porfimeru sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Tmavočervený až červenohnedý lyofilizovaný prášok alebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fotodynamická terapia (PDT) s PhotoBarrom je indikovaná pre abláciu dysplázie vysokého stupňa (HGD) u pacientov s Barrettovým ezofágom (BO).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Fotodynamickú terapiu s PhotoBarrom má vykonávať len lekár so skúsenosťami s endoskopickými laserovými procedúrami alebo sa má vykonávať pod jeho dozorom. Liek sa má podávať len vtedy, keď materiál a personál skúsený v hodnotení a liečbe anafylaxie sú okamžite k dispozícii.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka PhotoBarru je 2 mg/kg telesnej hmotnosti.

Rozpustený roztok PhotoBarru (ml) = $\frac{\text{Hmotnosť pacienta (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x hmotnosť pacienta

Po rozpustení je PhotoBarr tmavočervený až červenohnedý nepriehľadný roztok.

Má sa používať len roztok bez častíc a bez viditeľných znakov rozkladu.

Fotodynamická terapia s PhotoBarrom je dvojštádiový proces vyžadujúci podávanie lieku a svetla. Jedna kúra PDT sa skladá z jednej injekcie plus jednej alebo dvoch aplikácií svetla.

V prípade perzistencie HGD sa môžu poskytnúť ďalšie liečebné kúry (až do maximálne troch kúr, s odstupom minimálne 90 dní) na zvýšenie rýchlosti odozvy. Toto musí byť vyvážené vzhľadom na zvýšenú mieru tvorby striktúr (pozri časť 4.8 a časť 5.1).

Progresia k rakovine súvisela s počtom poskytnutých kúr PDT. Pacienti, ktorí absolvovali jednu kúru PDT boli viac ohrození progresiou k rakovine ako pacienti, ktorí absolvovali dve alebo tri kúry PDT (50% proti 39% a 11% v danom poradí).

Spôsob podávania

Pokyny o rozpustení pred podávaním pozri časť 6.6.

Lekári majú byť vyškolení v používaní PDT. Prvé štádium PDT je pomalá intravenózna injekcia PhotoBaru. Druhé štádium terapie je iluminácia laserovým svetlom 40-50 hodín po injekcii PhotoBaru. Pacienti môžu dostať druhú aplikáciu laserového svetla 96-120 hodín po podaní. PhotoBar sa má podať ako jednorazová pomalá intravenózna injekcia počas 3 až 5 minút. Ak sa náhodne vstrekuje paravenózne, môže sa poškodiť paravenózne tkanivo. Preto sa musí dávať pozor, aby sa predišlo extravazácii na mieste injekcie. Ak napriek tomu dôjde k extravazácii, miesto sa má chrániť pred svetlom minimálne 90 dní. Nie je známy žiaden úžitok zo vstreknutia inej látky na miesto extravazácie.

Približne 40-50 hodín po podaní PhotoBaru sa má priviesť svetlo difuzérom z optických vlákien vedené cez centrálny kanál vystreďovacieho balónika. Výber kombinácie difuzéra z optických vlákien /balónika bude závisieť od dĺžky ezofágu, ktorý sa bude liečiť (Tabuľka 1).

Tabuľka 1. Kombinácia difuzér z optických vlákien/balónik^a

Dĺžka liečenej Barrettovej sliznice (cm)	Veľkosť difuzéra z optických vlákien (cm)	Veľkosť okna balónika (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kedykoľvek je to možné, má segment BO vybraný na liečbu zahŕňať niekoľko milimetrov okraje normálneho tkaniva na proximálnom a distálnom konci.

Dávky svetla

Fotoaktivácia je regulovaná celkovou dodanou dávkou svetla. Cieľom je osvietiť a liečiť všetky miesta HGD a celú dĺžku BO. Dodaná dávka svetla bude 130 Joulov/cm (J/cm) dĺžky difuzéra s použitím vystreďovacieho balónika. Na základe predklinických štúdií sa akceptovateľná intenzita svetla pre kombináciu balónik/difuzér nachádza v rozmedzí 175-270 mW/cm difuzéra.

Pre výpočet dávky svetla platí pre všetky difuzéry z optických vlákien nasledujúca špecifická svetelná dozimetrická rovnica:

$$\text{Dávka svetla (J/cm)} = \frac{\text{výstupný výkon z difuzéra (W)} \times \text{doba pôsobenia (s)}}{\text{Dĺžka difuzéra (cm)}}$$

V tabuľke 2 sú uvedené nastavenia, ktoré by sa použili na dodanie dávky v najkratšom možnom čase (intenzita svetla 270 mW/cm). Druhá možnosť (intenzita svetla 200 mW/cm) sa tiež uvádza pre prípad, keď je potrebné použiť lasery s celkovou kapacitou nepresahujúcou 2,5 W.

Tabuľka 2. Výstupné výkony optických vlákien a doby pôsobenia potrebné na dodanie 130 J/cm dĺžky difuzéra s použitím vystreďovacieho balónika

Dĺžka okna balónika (cm)	Dĺžka difuzéra (cm)	Intenzita svetla (mW/cm)	Vyžadovaný výstupný výkon z difuzéra ^a (W)	Doba pôsobenia (s)	Doba pôsobenia (min:s)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Meria sa ponorením difuzéra do kyvety v merači výkonu a pomalým zvyšovaním laserového výkonu. Poznámka: Z lasera nemá byť potrebný viac ako 1,5-násobok vyžadovaného výstupného výkonu difuzéra. Ak sa vyžaduje viac, systém sa má skontrolovať.

Krátke difuzéry z optických vlákien ($\leq 2,5$ cm) sa používajú na predliečenie uzlíkov s 50 J/cm dĺžky difuzéra pred normálnou liečbou s balónikom v prvej aplikácii laserového svetla alebo na doliečenie

"vynechaných" miest po prvej aplikácii laserového svetla. Na túto liečbu sa difuzér z optických vlákien používa bez balónika, a má sa použiť intenzita svetla 400 mW/cm. V tabuľke 3 je uvedený zoznam výstupných výkonov optických vlákien a doby pôsobenia s použitím intenzity svetla 400 mW/cm.

Tabuľka 3. Krátke difuzéry z optických vlákien na použitie bez vystred'ovacieho balónika na dodanie 50 J/cm dĺžky difuzéra pri intenzite svetla 400 mW/cm

Dĺžka difuzéra (cm)	Vyžadovaný výstupný výkon z difuzéra ^a (W)	Doba pôsobenia (s)	Doba pôsobenia (min:s)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^aMeria sa ponorením difuzéra do kyvety v merači výkonu a pomalým zvyšovaním laserového výkonu. Poznámka: Z lasera nemá byť potrebný viac ako 1,5-násobok vyžadovaného výstupného výkonu difuzéra. Ak sa vyžaduje viac, systém sa má skontrolovať.

Prvá aplikácia svetla

Maximálne 7 cm Barrettovej sliznice sa lieči pri prvom sedení s aplikáciou svetla s použitím vhodnej veľkosti centrujúceho balónika a difuzéra z optických vlákien (Tabuľka 1). Kedykoľvek je to možné, má segment vybraný na prvú aplikáciu svetla zahŕňať všetky miesta HGD. Takisto, kedykoľvek je to možné, má segment BO vybraný na prvé aplikácie svetla zahŕňať niekoľkomilimetrový okraj normálneho tkaniva na proximálnom a distálnom konci. Uzličky sa majú predliečiť v dávkach svetla 50 J/cm dĺžky difuzéra s krátkym ($\leq 2,5$ cm) difuzérom z optických vlákien umiestneným priamo oproti uzlíkom, po čom bude nasledovať štandardná aplikácia s balónikom ako je popísané vyššie.

Opakovaná aplikácia svetla

Druhá aplikácia laserového svetla sa môže aplikovať na predtým liečený segment, na ktorom sa prejavuje 'vynechané' miesto, (t.j. miesto, ktoré neprejavuje dostatočnú mukotickú odozvu) s použitím krátkeho $\leq 2,5$ cm difuzéra z optických vlákien v dávke svetla 50 J/cm dĺžky difuzéra (pozri Tabuľka 3). Liečebný režim je zhrnutý v tabuľke 4. Pacientom s BO > 7 cm sa má zostávajúca neliečená dĺžka Barrettovho epitelu liečiť druhou kúrou PDT najskôr po 90 dňoch.

Tabuľka 4. Dysplázia vysokého stupňa v Barrettovom ezofágu ≤ 7 cm

Procedúra	Deň štúdie	Zariadenia na dodanie svetla	Liečebný zámer
Injekcia PhotoBar	Deň 1	neaplikovateľné	Absorpcia fotosenzibilizátora
Aplikácia laserového svetla	Deň 3 ^a	3, 5 alebo 7 cm balónik (130 J/cm)	Fotoaktivácia
Aplikácia laserového svetla	Deň 5	Krátky ($\leq 2,5$ cm) difuzér z optických vlákien (50 J/cm)	Liečenie len "vynechaných" miest

^aOddelené uzličky dostanú začiatočnú aplikáciu svetla 50 J/cm (s použitím krátkeho difuzéra) pred aplikáciou svetla s balónikom.

Pacienti môžu dostať druhú kúru PDT minimálne 90 dní po začiatočnej terapii; najviac tri kúry PDT (každá injekcia s odstupom minimálne 90 dní) sa majú aplikovať na predtým liečený segment, ktorý ešte stále prejavuje HGD alebo na nový segment, ak bola dĺžka pôvodného Barrettovho segmentu >7 cm. Aj zvyškový aj ďalší segment sa môžu liečiť pri tom istom sedení (sedeniach) s aplikáciou svetla, ak celková dĺžka segmentov liečených s kombináciou balónik/difuzér nie je väčšia ako 7 cm. V prípade predtým liečeného ezofagového segmentu, ak sa dostatočne nevyliečil a/alebo histologický posudok biopsií nie je jasný, sa následná kúra PDT môže odložiť o ďalšie 1-2 mesiace.

Veľmi dôležité je venovať zvláštnu pozornosť zabezpečeniu presného dávkovania PhotoBarru a/alebo dávky svetla, keďže chybné vypočítanie lieku alebo dávky svetla môže znížiť účinnosť liečby alebo môže pacienta poškodiť. Fotodynamickú terapiu s PhotoBarrom majú aplikovať lekári vyškolení v endoskopickom použití PDT a len v zariadeniach, ktoré sú na túto procedúru patrične vybavené.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti

PhotoBarr sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov, kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti (≥ 65- roční)

Nevyžaduje sa úprava dávky na základe veku.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv renálnej poruchy na vystavenie sa účinkom porfimeru sodného nebol hodnotený (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Vplyv hepatálnej poruchy na vystavenie sa účinkom porfimeru sodného nebol hodnotený (pozri časť 4.3 a 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné porfyríny alebo na niektorú z pomocných látok.

Porfýria.

Ťažká renálna a/alebo hepatálna insuficiencia.

Ezofagové alebo gastrické varixy alebo pacienti s ezofagovými vredmi s priemerom >1 cm.

Tracheoezofagálna alebo bronchoezofagálna fistula.

Podozrenie na narušenie hlavných krvných ciev kvôli riziku masívneho, potenciálne smrteľného krvácania.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť a najmä bezpečnosť PDT s PhotoBarrom nebola stanovená u pacientov s kontraindikáciami alebo nevhodných na ezofagektómiu. Fotodynamická terapia s PhotoBarrom bola skúšaná výlučne u pacientov, ktorí nemali ťažký zdravotný stav, ako napríklad kongestívne zlyhanie srdca v pokročilom štádiu alebo vážny pľúcny stav, ktorý by mohol zhoršiť vhodnosť pacientov na chirurgické výkony.

V klinických štúdiách bola PhotoBarr PDT testovaná len u pacientov nikdy predtým neliečených ablatívnou terapiou mukózy. Bezpečnosť a účinnosť u pacientov neúspešne liečených inou lokálnou ablatívnou terapiou mukózy nebola vyhodnotená.

Starší

U pacientov nad 75 rokov môže existovať väčšie riziko nepriaznivých javov týkajúcich sa dýchania, ako napr. pleurálny výpotok a dyspnoe.

Pľúcne a srdcové ochorenia

Pacienti s pľúcnym alebo srdcovým ochorením alebo s anamnézou takejto choroby sa musia liečiť opatrne. U týchto pacientov môže existovať väčšie riziko rozvoja nepriaznivých srdcových a pľúcnych príhod ako napr. poruchy srdcového rytmu, angína pectoris, dyspnoe, kašeľ, pleurálny výpotok, faryngitída, atelektáza a javy ako dehydratácia (pozri tiež časť 4.8).

Fotosenzitivita

Všetci pacienti, ktorí sa liečia PhotoBarrom budú fotosenzitívni a musia dodržiavať určité opatrenia, aby sa vyhli vystaveniu pokožky a očí priamemu slnečnému svetlu alebo jasnému svetlu v interiéri (z vyšetrovacích lúčov, vrátane zubárskych lúčov, operačných svetiel, žiaroviek bez tienidla z veľkej blízkosti, neónových svetiel, atď.) najmenej 90 dní po liečbe, keďže niektorí pacienti môžu zostať fotosenzitívni až 90 alebo viac dní. Počas tejto doby musia pacienti nosiť v exteriéri tmavé slnečné okuliare, s priemernou priepustnosťou bieleho svetla <4%. Fotosenzitivita je spôsobená zvyškovými fotoaktívnymi látkami, ktoré budú prítomné vo všetkých častiach pokožky. Vystavenie pokožky okolitému svetlu v interiéri je však prospešné, pretože zvyšný liek bude postupne inaktívovaný fotobieliacou reakciou. Preto sa pacienti počas tejto doby nemajú zdržiavať v zatemnenej miestnosti a treba ich nabádať, aby vystavovali svoju pokožku okolitému interiérovému svetlu. Úroveň fotosenzitivity rôznych častí tela sa bude líšiť v závislosti od miery predchádzajúceho vystavenia sa svetlu. Predtým, než pacient vystaví ktorúkoľvek časť pokožky priamemu slnečnému svetlu alebo jasnému interiérovému svetlu, má otestovať jej zvyškovú fotosenzitivitu. Malé miesto na pokožke sa má vystaviť slnečnému svetlu na 10 minút. Tkanivo okolo očí môže byť citlivejšie, a preto sa neodporúča testovanie na tvári. Ak nedôjde k žiadnej fotosenzitívnej reakcii (erytém, edém, vytvorenie pľuzgierov) do 24 hodín, môže sa pacient postupne znovu začať venovať bežným aktivitám v exteriéri, sprvu opatrne a postupne môže mieru expozície zvyšovať. Ak dôjde k nejakej fotosenzitívnej reakcii pri obmedzenom testovaní pokožky, má pacient pokračovať v dodržiavaní bezpečnostných opatrení ďalšie 2 týždne a potom pokožku znovu otestovať. Ak pacienti odcestujú do inej zemepisnej oblasti s intenzívnejším slnečným svetlom, majú si znovu otestovať svoju úroveň fotosenzitivity. Bežné UV (ultrafialové) krémy na opaľovanie nie sú účinné pri ochrane proti fotosenzitívnym reakciám, pretože fotoaktívacia je spôsobená viditeľným svetlom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hepatálnou poruchou nie sú dostupné farmakokinetické ani bezpečnostné údaje. Na základe dôkazov pre primárnu hepatálno/biliárnu elimináciu fotoaktívnych látok, závažnosť fototoxických reakcií a trvanie doby fotosenzitivity u pacientov s akýmkoľvek stupňom hepatálnej insuficiencie sa môžu zvýšiť. PhotoBarr je kontraindikovaný u pacientov s vážnou hepatálnou poruchou. Pacientov s hepatálnou poruchou mierného až stredného stupňa závažnosti treba jasne poučiť, že doba vyžadujúca si preventívne opatrenia popísané nižšie, môže byť dlhšia ako 90 dní.

Očná citlivosť

Pacientom sa má poradiť, aby sa obrátili na svojho oftalmológa, ak si po liečbe PhotoBarr PDT všimnú akékoľvek zmeny videnia.

Precitlivenosť

Boli hlásené akútne reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie. V prípade alergickej reakcie je potrebné uskutočniť vhodné opatrenia (štandardná starostlivosť), a liečba PDT sa nemá opakovať. Liek sa má podávať len vtedy, keď materiál a personál skúsený v hodnotení a liečbe anafylaxie sú okamžite k dispozícii.

Bolesť na hrudníku, nie srdcová

V dôsledku liečby PDT sa pacienti môžu sťažovať na bolesť pod hrudnou kosťou spôsobenou zápalovými reakciami v oblasti liečby. Takáto bolesť môže byť dostatočne intenzívna na to, aby si vyžadovala krátkodobé predpísanie opiátových analgetík.

Stenóza pažeráka

Počas PDT sa treba vyhnúť profylaktickému použitiu kortikosteroidov na zníženie tvorby striktúr, keďže sa ukázalo, že ich použitie tvorbu striktúr neznižuje a môže ju zhoršiť.

Výživa u pacientov

PhotoBarr PDT často spôsobuje dysfágiu, odynofágiu, nauzeu a vracanie. Preto sa má pacientom odporučiť, aby počas prvých dní (až 4 týždne) po aplikácii laserového svetla prijímali tekutú potravu. Ak sa prijímanie potravy a/alebo tekutín stane nemožné alebo dochádza k opakovanému vracaniu,

treba pacientom poradiť, aby sa vrátili na kliniku na kontrolu a v prípade potreby dostanú tekutiny intravenózne.

Použitie pred rádioterapiou alebo po nej

Ak sa má PDT použiť pred rádioterapiou alebo po nej, medzi terapiami sa má ponechať dostatočný časový odstup, aby sa zaistilo, že zápalová reakcia vyvolaná prvou liečbou ustúpi pred začatím druhej liečby.

Trombembólia

Zvýšene riziko trombembolických príhod môže nastať najmä u pacientov s predĺženou imobilizáciou, po veľkých chirurgických zákrokoch a v prítomnosti ďalších trombembolických rizikových faktorov.

Následné kontroly

Momentálne nie sú k dispozícii údaje o dlhodobom účinku PhotoBarr (viac ako dvojročnom). Ošetrojúci lekári si majú tiež byť vedomí rizika nadmernej tvorby šupín a vzniku rakoviny. Preto sa má pokračovať v primeranom a dôkladnom sledovaní napriek možnému endoskopickému čiastočnému alebo úplnému obnoveniu normálnej skvamóznej sliznice. V klinických štúdiách s PhotoBarrom sa následné pozorovanie uskutočňovalo každé tri mesiace, alebo každých šesť mesiacov po tom, čo štyri následné výsledky biopsie už neukázali dyspláziu vysokého stupňa (pozri časť 5.1). Majú sa vziať do úvahy dostupné smernice týkajúce sa liečby a sledovania.

4.5 Liekové a iné interakcie

S PhotoBarrom neboli vykonané žiadne formálne štúdie o interakciách, ktoré by skúmali farmakokinetické interakcie s inými liekmi.

Štúdia skúmajúca farmakodynamické interakcie preukázala, že kortikosteroidy podávané pred alebo súčasne s PDT na zníženie tvorby striktúr môžu znížiť bezpečnosť liečby.

Je možné, že súčasné užívanie iných fotosenzibilizátorov (napr. tetracyklínov, sulfónamidov, fenotiazínov, sulfonylurea, hypoglykemických činidiel, tiazidových diuretik, griseofulvínu a fluorochinolónov) by mohlo zvýšiť fotosenzitívnu reakciu.

PhotoBarr PDT spôsobuje priame vnútrobunkové poškodenie spustením radikálových reťazových reakcií, ktoré poškodzujú vnútrobunkové membrány a mitochondrie. Poškodenie tkaniva je tiež dôsledkom sekundárnej ischémie vzhľadom k vazokonstrikcii, aktivácii a nahromadeniu a zrážaniu trombocytov. Výskum na zvieratách a bunkových kultúrach naznačil, že mnoho liečiv by mohlo ovplyvniť účinky PDT, ktorých možné príklady sú popísané nižšie. Na podporu alebo vyvrátenie týchto možností nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí. O zlúčeninách, ktoré utlmujú druhy aktívneho kyslíka alebo vychytávajú radikály, napr. dimetyl sulfoxid, b-karotén, etanol, formiát a mannitol, by sa predpokladalo, že znižujú aktivitu PDT. Predklinické údaje tiež naznačujú, že nedokrvenosť tkaniva, alopurinol, kalciové blokátory a niektoré inhibítory prostaglandínovej syntézy by mohli interferovať s PhotoBarr PDT. Lieky, ktoré znižujú zrážanie, vazokonstrikciu alebo agregáciu trombocytov, napr. tromboxán A₂ inhibítory, by mohli znížiť účinnosť PDT.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku porfimeru sodného. Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Počas gravidity sa porfimer sodný môže používať iba v nevyhnutných prípadoch.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu pred, počas a najmenej 90 dní po liečbe.

Laktácia

Nie je známe, či sa porfimer sodný vylučuje do ľudského materského mlieka. U potkanov porfimer sodný prechádzal do materského mlieka. Dojčenie sa má ukončiť pred liečbou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pre procedúru PDT sa môže vyžadovať upokojenie a následne sa má konať opatrne. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje po liečbe svetlom, ak bola použitá sedácia.

4.8 Nežiadúce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Všetci pacienti, ktorí dostanú PhotoBarr budú fotosenzitívni a musia dodržiavať určité opatrenia, aby sa vyhli slnečnému svetlu a jasnému interiérovému svetlu (pozri časť 4.4). Pri farmakokinetickej štúdii s otvoreným označením došlo u všetkých 24 zdravých jedincov k fotosenzitívnym reakciám, ktoré sa vyznačovali charakteristickou erytematóznou vyrážkou a edémom a ich intenzita bola slabá až mierna. K fotosenzitívnym reakciám dochádzalo hlavne na tvári, rukách, a krčných oblastiach, čo sú oblasti pokožky najcitlivejšie na náhodné vystavenie slnečnému svetlu. Ďalšie menej časté prejavy na pokožke boli hlásené v oblastiach, kde sa už vyskytli fotosenzitívne reakcie, napríklad zvýšený rast vlasov, odlišné sfarbenie pokožky, uzlíky na pokožke, vráskavenie pokožky a krehkosť pokožky. Tieto prejavy možno pravdepodobne pripísať stavu pseudoporfýrie (dočasná, liekom vyvolaná kožná porfýria). Frekvencia a charakter fotosenzitívnych reakcií, ku ktorým došlo v tejto štúdii sú iné ako zdokumentovaný výskyt zaznamenaný v predchádzajúcich klinických štúdiách u pacientov s rakovinou (približne 20%) alebo prirodzene zaznamenaný výskyt pri komerčnom použití PhotoBarru (< 20%). Je možné, že predĺžené vystavenie sa svetlu v klinickom výskumnom zariadení alebo náhodné vystavenie sa slnečnému svetlu po prepustení môže byť príčinou vysokej frekvencie fotosenzitívnych reakcií. Faktorom prispievajúcim k týmto fotosenzitívnym reakciám u zdravých a relatívne mladších jedincov mohol byť aktívnejší životný štýl v porovnaní s pacientmi s rakovinou.

Liečba PhotoBarrom PDT v kombinácii s omeprazolom (PDT + OM) bola porovnaná so skupinou liečenou omeprazolom samotným (len OM), v kontrolovanom klinickom skúšaní BO s HGD. V skupine PDT + OM bolo liečených 133 pacientov. Najčastejšie hlásené nežiadúce účinky boli fotosenzitívne reakcie (69%), zúženie pažeráka (40%), vracanie (32%), bolesť v hrudi nie kardiálneho pôvodu (20%), pyrexia (20%), dysfagia (19%), zápcha (13%), dehydratácia (12%) a nauzea (11%). Intenzita väčšiny týchto hlásených nežiadúcich účinkov bola slabá až mierna.

b. Tabuľkový súhrn nežiadúcich účinkov

Hlásené nežiadúce účinky sú uvedené nižšie v Tabuľke 5 podľa skupiny orgánov a frekvencie. Frekvencie sú definované takto: veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1 000, <1/100); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiadúce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5. Súhrn nežiadúcich reakcií s porfimerom sodným.

Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté:</i>	Bronchitída, plesňová infekcia nechtov, sinusitída, infekcia pokožky
<i>Neznáme:</i>	Pneumónia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
<i>Menej časté:</i>	Bazocelulárny karcinóm, lentigo

<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
Menej časté:	Leukocytóza
Neznáme:	Anémia
<u>Poruchy imunitného systému</u>	
Neznáme:	Precitlivenosť
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	
Veľmi časté:	Dehydratácia*
Časté:	Zníženie chuti do jedla, nerovnováha elektrolytov
Menej časté:	Hypokalémia
<u>Psychické poruchy</u>	
Časté:	Anxiozita, nespavosť
Menej časté:	Nepokoj
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Časté:	Bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia
Menej časté:	Závraty, znížená citlivosť, tras
<u>Poruchy oka</u>	
Menej časté:	Dráždenie oka, edém oka
Neznáme:	Šedý zákal
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>	
Menej časté:	Hluchota, tinitus, zhoršený tinitus
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
Časté:	Tachykardia, bolesť na hrudi
Menej časté:	Angína pectoris, fibrilácia predsiení, predsieňový flutter, tlak na hrudi
<u>Poruchy ciev</u>	
Menej časté:	Hypertenzia, krvácanie, návaly horúčavy, hypotenzia, ortostatická hypotenzia
Neznáme:	Embólia, hlboká žilová trombóza, flebitída
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>	
Časté:	Pleurálny výpotok, faryngitída, atelektáza, dyspnoe
Menej časté:	Dusenie, námahová dusnosť, hemoptýza, hypoxia, nosová kongescia, aspiračná pneumónia, produktívny kašeľ, respiračná depresia, kongescia dýchacích ciest, sipot
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Veľmi časté:	Nadobudnuté zúženie pažeráka*, vracanie*, dysfágia, zápcha, nauzea*
Časté:	Štikútačka, odynofágia, hnačka, dyspepsia, vred pažeráka, bolesť nadbruška*, abdominálna bolesť, hemateméza, bolesť pažeráka, grganie, meléna (krv v stolici), porucha pažeráka, regurgitácia potravy, abdominálna rigidita, kŕč pažeráka, ezofagitída.
Menej časté:	Riedka stolica, ulcerózna ezofagitída, zažívacie ťažkosti, abdominálna distenzia, bolesť podbruška, nadobudnutá stenóza pyloru, popraskané pery, kolitída, plynatosť, gastritída, gastrointestinálne krvácanie, zápach z úst, pažerákové krvácanie, perforácia pažeráka.
Neznáme:	Tracheo-ezofageálna fistula, gastrointestinálna nekróza
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	
Veľmi časté:	Fotosenzitívna reakcia
Časté:	Svrbenie, vyrážka, krehkosť pokožky, odlišné sfarbenie pokožky, kožný vred, exfoliatívna dermatitída, suchá pokožka, milie, makulopapulózny exantém, papulózny ekzantém, jazva, hyperpigmentácia pokožky, lézia pokožky, uzlík na pokožke, žihľavka
Menej časté:	Studený pot, dermatitída, abnormálny rast vlasov, zvýšená tendencia k tvorbe modrín, zhrubnutá jazva, nočný pot, fotosenzitívna vyrážka, makulárna vyrážka, šupinatá vyrážka, chrasta, bolesť jazvy, vitiligo.

<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	
Časté:	Bolesť chrbta, bolesť v končatine
Menej časté:	Kontraktúra kĺbu, zníženie pohybového rozsahu kĺbu, muskuloskeletárna bolesť v hrudi, plantárna fascitída
<u>Poruchy obličiek a močových ciest:</u>	
Menej časté:	Zadržiavanie moču
<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>	
Menej časté:	Gynekomastia
<u>Vrodené a genetické poruchy</u>	
Menej časté:	Pigmentovaný névus
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	
Veľmi časté:	Pyrexia
Časté:	Rigor, únava
Menej časté:	Pocit horúčavy, erytém na mieste injekcie, letargia, nevoľnosť, vonkajší edém, bolesť, jamkovitý edém, teplotná intolerancia, slabosť
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>	
Časté:	Zníženie hmotnosti, zvýšenie telesnej teploty
Menej časté:	Zníženie krvného albumínu, zvýšenie krvných chloridov, zvýšenie močoviny v krvi, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zníženie saturácie kyslíkom, zníženie celkového množstva proteínov
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>	
Časté:	Poprocedurálna bolesť, abrázia
Menej časté:	Pľuzgier, poprocedurálne krvácanie

*pozri časť c.

c. Popis vybraných nežiaducich účinkov

Zo závažných nežiaducich udalostí (ZNU) v skupine PhotoBarr PDT + OM sa dávalo do súvisu s liečbou 44 (23,1%). Najčastejšie hlásenou závažnou nežiadúcou reakciou (ZNR) súvisiacou s liečbou bola dehydratácia (4%), ku ktorej došlo u 5 pacientov. Väčšina ZNR, boli gastrointestinálne poruchy (8% - 11 pacientov), konkrétne nauzea (3% - 4 pacienti), vracanie (3% - 4 pacienti) a bolesť nadbruška (2% - 2 pacienti).

Väčšina s liečbou súvisiacich stenóz pažeráka (zahŕňajúcich zúženie pažeráka a striktúry pažeráka) hlásených v skupine PhotoBarr PDT + OM mala slabú až miernu intenzitu (92%). Všetky výskyty striktúr sa dávali do súvisu s liečbou, z nich 1% bolo považované za vážne.

Počas prvej kúry liečby sa pozoroval výskyt striktúry pažeráka u 12%. Keď sa aplikovala druhá kúra terapie, miera výskytu sa zvýšila na 32%, najmä na miestach, kde sa druhá liečba prekrývala s prvou a činila 10% pre tých, ktorí dostali tretiu kúru liečby. Väčšina z nich mala slabú až miernu intenzitu a dala sa zvládnuť 1-2 dilatáciami. Osem percent bolo ťažkých, vyžadujúcich početné (6 - >10) dilatácie. Tvorba stenózy pažeráka sa nedá znížiť alebo eliminovať použitím steroidov.

4.9 Predávkovanie

PhotoBarr

Neexistujú informácie o situáciách predávkovania PhotoBarrom. Odporúčaná dávka lieku 2 mg/kg bola namiesto odporúčaného jediného podania podávaná dvakrát s odstupom dvoch dní (10 pacientov) a trikrát v priebehu dvoch týždňov (1 pacient) bez hlásených nápadných nežiaducich účinkov. Účinky nadmernej dávky na dĺžku trvania fotosenzitivity nie sú známe. Liečba laserom sa nemá aplikovať, ak bola podaná príveľká dávka PhotoBarru. V prípade predávkovania si pacienti majú chrániť oči a pokožku pred priamym slnečným svetlom alebo jasným interiérovým svetlom počas 90 dní. Vtedy si

pacienti majú vyskúšať svoju zvyškovú fotosenzitivitu (pozri časť 4.4). Porfimér sodný nie je dialyzovateľný.

Laserové svetlo

Dávky svetla vo veľkosti dvoj až trojnásobku odporúčanej dávky boli aplikované niekoľkým pacientom so superficiálnymi endobronchiálnymi tumormi. Jeden pacient zažil život ohrozujúcu dyspnoe a ostatní nemali nápadné komplikácie. Po predávkovaní svetlom sa môžu očakávať zvýšené symptómy a poškodenie normálneho tkaniva.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky používané vo fotodynamickej terapii, ATC kód: L01XD01

Mechanizmus účinku

Porfimér sodný je zmes porfyrínových jednotiek, ktoré sú vzájomne prepojené v reťazcoch dvoch až ôsmich jednotiek. Cytotoxické účinky porfimeru sodného sú závislé od svetla a kyslíka. Fotodynamická terapia s PhotoBarrom je 2-štádiový proces. Prvé štádium je intravenózna injekcia PhotoBarru. Ku klírensu z rôznych tkanív dochádza počas 40-72 hodín, ale v tumoch, pokožke, a orgánoch retikuloendotelového systému (vrátane pečene a sleziny) zostáva porfimér sodný dlhšie. Osvetlenie cieľovej oblasti laserovým svetlom s vlnovou dĺžkou 630 nm predstavuje druhé štádium terapie. K selektívite tumoru a dysplastického tkaniva pri liečbe môže dôjsť sčasti prostredníctvom selektívnej retencie porfimeru sodného, ale najmä prostredníctvom selektívneho dodania svetla. Poškodenie buniek spôsobené porfimerom sodným PDT je dôsledkom šírenia reakcií voľných radikálov. K iniciácii radikálov môže dôjsť po absorbovaní svetla porfimerom sodným, aby sa vytvoril porfyrínom vzbudený stav. Prenos spinu z porfimeru sodného na molekulárny kyslík môže potom vytvoriť singletný kyslík. Následné reakcie voľných radikálov môžu vytvoriť peroxidové a hydroxylové radikály. K úmrtiu buniek tumoru dochádza tiež prostredníctvom ischemickej nekrózy sekundárnej k cievnej oklúzii, ktorá, zdá sa, je sčasti sprostredkovaná uvoľňovaním tromboxanu A₂. Liečba laserom zahŕňa fotochemický, nie tepelný účinok. Nekrotická reakcia a pridružená zápalová odozva sa rozvinú počas niekoľkých dní.

Klinická účinnosť

V kontrolovanom klinickom pokuse sa porovnávala skupina pacientov PhotoBarr PDT + OM (omeprazol) so skupinou pacientov (n=183) užívajúcich len OM (n=70). Vhodní pacienti pre túto štúdiu boli tí, ktorí mali biopsiou preukázanú HGD v Barrettovom ezofágu (BO). Zo štúdie boli vylúčení pacienti, u ktorých bol prítomný invazívny karcinóm hltanu, ak mali v anamnéze iný ako ne melanómový karcinóm kože alebo ak predtým absolvovali PDT na ezofág. Ďalšie vyradovacie kritériá vyradili pacientov, u ktorých bola kontraindikovaná omeprazolová terapia.

Pacienti náhodne vybraní na liečbu s PDT dostali PhotoBarr v dávke 2 mg/kg telesnej hmotnosti pomalou intravenóznou injekciou počas 3 až 5 minút. Po injekcii PhotoBarr boli aplikované jedna alebo 2 liečby laserovým svetlom. Prvé sedenie s aplikáciou laserového svetla sa uskutočnilo 40-50 hodín po injekcii a druhé sedenie, ak bolo indikované, sa uskutočnilo 96-120 hodín po injekcii. Súčasné podávanie omeprazolu (20 mg dvakrát denne) začalo najmenej 2 dni pred injekciou PhotoBarr. Pacienti náhodne vybraní do skupiny len s OM užívali orálne omeprazol 20 mg dvakrát denne počas trvania štúdie.

Pacienti boli sledovaní každé 3 mesiace, až kým 4 po sebe idúce, štvrtročné výsledky následnej endoskopickej biopsie neboli negatívne na HGD, a potom raz za pol roka, až kým sa neskončili následné hodnotenia posledného zaradeného pacienta, ktorý bol sledovaný minimálne 24 mesiacov po náhodnom výbere.

Liečba PhotoBarrom PDT + OM účinne eliminovala HGD u pacientov s BO. V konečnej analýze, vykonanej po minimálne 24-mesačnom sledovaní preukázalo úplné odstránenie HGD štatisticky

významné percento pacientov (77%) v skupine PhotoBarr PDT + OM v porovnaní s 39% pacientov v skupine liečenej samotným OM ($p < 0,0001$). Päťdesiatdva percent pacientov v skupine PDT + OM malo normálny dlaždicovitý bunkový epitel, pričom u 59% nebola prítomná dysplázia v porovnaní so 7% a 14% v skupine s liečenej samotným OM, v danom poradí ($p < 0,0001$). Tieto výsledky potvrdzujú výsledky pozorované po minimálne 6 mesiacoch sledovania, ktoré preukázali odstránenie HGD u 72% pacientov v skupine PhotoBarr PDT + OM v porovnaní s 31% v skupine liečenej len OM. Štyridsaťjeden percent pacientov malo normálny dlaždicovitý bunkový epitel a u 49% nebola prítomná dysplázia.

V populácii u ktorej bola zamýšľaná liečba (ITT), sa v skupine liečenej PhotoBarr PDT + OM do konca minimálne dvojročného sledovania rozvinula rakovina u 13% pacientov v porovnaní s 28% v skupine liečenej len OM. Percento pacientov, u ktorých sa rozvinula rakovina v skupine PhotoBarr PDT + OM bolo štatisticky nižšie ako v skupine so samotným OM ($p = 0,0060$). Krivky prežitia naznačili, že pacientov v skupine PhotoBarr PDT + OM malo 83% šancu do konca celého obdobia sledovania nedostať rakovinu v porovnaní s 53% šancou u pacientov v skupine liečenej samotným OM. Porovnanie kriviek prežitia týchto dvoch liečebných postupov s použitím logaritmického testu preukázalo štatisticky významný rozdiel medzi krivkami týchto dvoch skupín v ITT populácii ($p = 0,0014$), pričom sa preukázalo významné spomalenie progresie rakoviny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika porfiméru sodného bola skúmaná u 12 pacientov s endobronchiálnym karcinómom a u 23 zdravých účastníkov (11 mužov a 12 žien), ktorí dostali 2 mg/kg porfiméru sodného pomalou intravenóznou injekciou. Vzorky plazmy boli odobraté do 56 dní (pacienti) alebo 36 dní (dobrovoľníci) po injekcii.

Stredná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) bola u pacientov 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (C.V. 61%, rozsah 39-222), kým u dobrovoľníkov bola C_{max} 40 $\mu\text{g/ml}$ a AUC_{inf} bola 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Distribúcia

Väzba porfiméru sodného na proteín ľudského séra *in vitro* je asi 90% a nezávisí od koncentrácie medzi 20 a 100 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminácia

Porfimer sodný sa u pacientov pomaly vylučuje z tela so stredným CL_T v hodnote 0,859 ml/hod/kg (C.V. 53%).

Rozklad séra bol bi-exponenciálny, s pomalou distribučnou fázou a veľmi dlhou fázou eliminácie, ktorá začala približne 24 hodín po injekcii. Priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) bol u pacientov 21,5 dní (C.V. 26 %, rozsah 264-672), a 17 dní u dobrovoľníkov.

Špeciálne skupiny obyvateľstva

Vplyv renálnej a hepatálnej insuficiencie na vystavenie sa účinkom porfiméru sodného nebol vyhodnotený (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Pohlavie nemalo žiaden vplyv na farmakokinetické parametre okrem t_{max} , ktorý bol približne 1,5 hodín u žien a 0,17 hodín u mužov. V čase plánovanej fotoaktívácie 40-50 hodín po injekcii, boli farmakokinetické profily porfiméru sodného u mužov a žien veľmi podobné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štandardných testoch genotoxicity pri absencii svetla nebol porfimer sodný mutagénny. So svetelnou aktiváciou bol porfimer sodný mutagénny v niektorých testoch *in-vitro*.

Štúdie reprodukčnej toxikológie neposkytli dostatok údajov na podporu bezpečnosti porfiméru sodného počas gravidity, keďže nebola použitá žiadna aktivácia svetlom. V týchto štúdiách sa

u potkanov a králikov vyskytla fetotoxicita, ale nie teratogenita, len vo vyhodnotených intravenózných dávkach (väčších ako rovnajúce sa 4 mg/kg) a pri väčšej frekvencii (denne) v porovnaní s klinickým použitím.

Predklinické štúdie naznačujú, že vylučovanie zložiek porfimeru sodného sa uskutočňuje v prvom rade stolicou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok: 3 roky

Po rozpustení: okamžite použiť (do 3 hodín).

Po rozpustení sa má PhotoBarr použiť okamžite (do 3 hodín) a chrániť pred svetlom. Chemická a fyzikálna stabilita po rozpustení bola určená na 3 hodiny pri 23°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uchovávaní a podmienky po rozpustení pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na škatuli a injekčnej liekovke po EXP.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Informácie o podmienkach skladovania rozpusteného lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 mg prášku v injekčnej liekovke (sklenená typu I, 7 ml objem) so šedým butylovým uzáverom.
Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny pre rozpustenie

15 mg injekčná liekovka PhotoBarru sa má rozpustiť v 6,6 ml 5% injekčného roztoku glukózy, na výslednú koncentráciu 2,5 mg/ml porfimeru sodného v injekčnom roztoku.

Nepoužívajte iné riedidlá. Nemiešajte PhotoBarr s inými liekmi v tom istom roztoku.

Na poskytnutie dávky 2 mg/kg pacientovi sa musí rozpustiť dostatočný počet injekčných liekoviek PhotoBarru. Pre väčšinu pacientov (do 75 kg) budú stačiť dve injekčné liekovky PhotoBarr 75 mg. Na každých ďalších 7,5 kg telesnej hmotnosti bude potrebná 15 mg injekčná liekovka PhotoBarru.

Rozliaty roztok a likvidácia

Rozliaty PhotoBarr sa má vytrieť navlhčenou handrou. Treba sa vyhnúť kontaktu s pokožkou a očami, lebo po svetelnej expozícii sa môžu vyskytnúť fotosenzitívne reakcie – odporúča sa použitie gumených rukavíc a ochrana očí.

PhotoBarr je len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Náhodná expozícia

PhotoBarr nie je primárnym dráždidlom ani pre oči ani pre pokožku

PhotoBarr však môže však vyvolať fotosenzitivitu a v prítomnosti ostrého svetla by mohol dráždiť oči a/alebo pokožku. Je dôležité vyhnúť sa kontaktu s očami a kožou počas prípravy a/alebo podávania. Rovnako ako pri predávkovaní počas terapie, aj každá osoba, ktorá bola náhodne vystavená nadmernej expozícii lieku, sa musí chrániť pred ostrým svetlom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pinnacle Biologics B.V.

p/a Trust Company Amsterdam B.V.

Crystal Tower 21st Floor,

Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/272/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. marca 2004

Dátum posledného predĺženia: 4. marca 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku su dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

PhotoBarr 75 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 75 mg porfimeru sodného. Po rozpustení prášku každý ml roztoku obsahuje 2,5 mg porfimeru sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Tmavočervený až červenohnedý lyofilizovaný prášok alebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fotodynamická terapia (PDT) s PhotoBarrom je indikovaná pre abláciu dysplázie vysokého stupňa (HGD) u pacientov s Barrettovým ezofágom (BO).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Fotodynamickú terapiu s PhotoBarrom má vykonávať len lekár so skúsenosťami s endoskopickými laserovými procedúrami alebo sa má vykonávať pod jeho dozorom. Liek sa má podávať len vtedy, keď materiál a personál skúsený v hodnotení a liečbe anafylaxie sú okamžite k dispozícii.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka PhotoBarru je 2 mg/kg telesnej hmotnosti.

Rozpustený roztok PhotoBarru (ml) = $\frac{\text{Hmotnosť pacienta (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x hmotnosť pacienta

Po rozpustení je PhotoBarr tmavočervený až červenohnedý nepriehľadný roztok.

Má sa používať len roztok bez častíc a bez viditeľných znakov rozkladu.

Fotodynamická terapia s PhotoBarrom je dvojštádiový proces vyžadujúci podávanie lieku a svetla.

Jedna kúra PDT sa skladá z jednej injekcie plus jednej alebo dvoch aplikácií svetla.

Na zvýšenie rýchlosti odozvy v prípade perzistencie HGD sa môžu poskytnúť ďalšie liečebné kúry (maximálne tri kúry s odstupom minimálne 90 dní). Toto musí byť vyvážené vzhľadom na zvýšenú mieru tvorby striktúr (pozri časť 4.8 a časť 5.1).

Progresia k rakovine súvisela s počtom poskytnutých kúr PDT. Pacienti, ktorí absolvovali jednu kúru PDT boli viac ohrození progresiou k rakovine ako pacienti, ktorí absolvovali dve alebo tri kúry PDT (50% proti 39% a 11% v danom poradí).

Spôsob podávania

Pokyny na riedenie pred podávaním pozri časť 6.6.

Lekári majú byť vyškolení v používaní PDT. Prvé štádium PDT je pomalá intravenózna injekcia

PhotoBarru. Druhé štádium terapie je iluminácia laserovým svetlom 40-50 hodín po injekcii PhotoBarr. Pacienti môžu dostať druhú aplikáciu laserového svetla 96-120 hodín po podaní. PhotoBarr sa má podať ako jednorazová pomalá intravenózna injekcia počas 3 až 5 minút v dávke 2 mg/kg telesnej hmotnosti. Ak sa náhodne vstrekuje paravenózne, môže sa poškodiť paravenózne tkanivo. Preto sa musí dávať pozor, aby sa predišlo extravazácii na mieste injekcie. Ak napriek tomu dôjde k extravazácii, miesto sa má chrániť pred svetlom minimálne 90 dní. Nie je známy žiaden úžitok zo vstreknutia inej látky na miesto extravazácie.

Približne 40-50 hodín po podaní PhotoBarru sa má priviesť svetlo difuzérom z optických vlákien vedené cez centrálny kanál vystreďovacieho balónika. Výber kombinácie difuzéra z optických vlákien /balónika bude závisieť od dĺžky ezofágu, ktorý sa bude liečiť (Tabuľka 1).

Tabuľka 1. Kombinácia difuzér z optických vlákien/balónik^a

Dĺžka liečenej Barrettovej sliznice (cm)	Veľkosť difuzéra z optických vlákien (cm)	Veľkosť okna balónika (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kedykoľvek je to možné, má segment BO vybraný na liečbu zahŕňať niekoľko milimetrov okraje normálneho tkaniva na proximálnom a distálnom konci.

Dávky svetla

Fotoaktivácia je regulovaná celkovou dodanou dávkou svetla. Cieľom je osvietiť a liečiť všetky miesta HGD a celú dĺžku BO. Dodaná dávka svetla bude 130 Joulov/cm (J/cm) dĺžky difuzéra s použitím vystreďovacieho balónika. Na základe predklinických štúdií sa akceptovateľná intenzita svetla pre kombináciu balónik/difuzér nachádza v rozmedzí 175-270 mW/cm difuzéra.

Pre výpočet dávky svetla platí pre všetky difuzéry z optických vlákien nasledujúca špecifická svetelná dozimetrická rovnica:

$$\text{Dávka svetla (J/cm)} = \frac{\text{výstupný výkon z difuzéra (W)} \times \text{doba pôsobenia (s)}}{\text{Dĺžka difuzéra (cm)}}$$

V tabuľke 2 sú uvedené nastavenia, ktoré by sa použili na dodanie dávky v najkratšom možnom čase (intenzita svetla 270 mW/cm). Pre prípad, keď je potrebné použiť lasery s celkovou kapacitou nepresahujúcou 2,5 W sa uvádza aj druhá možnosť (intenzita svetla 200 mW/cm).

Tabuľka 2. Výstupné výkony optických vlákien a doby pôsobenia potrebné na dodanie 130 J/cm dĺžky difuzéra s použitím vystreďovacieho balónika

Dĺžka okna balónika (cm)	Dĺžka difuzéra (cm)	Intenzita svetla (mW/cm)	Vyžadovaný výstupný výkon z difuzéra ^a (W)	Doba pôsobenia (s)	Doba pôsobenia (min:s)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Meria sa ponorením difuzéra do kyvety v merači výkonu a pomalým zvyšovaním laserového výkonu. Poznámka: Z lasera nemá byť potrebný viac ako 1,5-násobok vyžadovaného výstupného výkonu difuzéra. Ak sa vyžaduje viac, systém sa má skontrolovať.

Krátke difuzéry z optických vlákien ($\leq 2,5$ cm) sa používajú na predliečenie uzlíkov s 50 J/cm dĺžky difuzéra pred normálnou liečbou s balónikom v prvej aplikácii laserového svetla alebo na doliečenie "vynechaných" miest po prvej aplikácii laserového svetla. Na túto liečbu sa difuzér z optických

vlákien používa bez balónika, a má sa použiť intenzita svetla 400 mW/cm. V tabuľke 3 je uvedený zoznam výstupných výkonov optických vlákien a doby pôsobenia s použitím intenzity svetla 400 mW/cm.

Tabuľka 3. Krátke difuzéry z optických vlákien na použitie bez vystred'ovacieho balónika na dodanie 50 J/cm dĺžky difuzéra pri intenzite svetla 400 mW/cm

Dĺžka difuzéra (cm)	Vyžadovaný výstupný výkon z difuzéra ^a (W)	Doba pôsobenia (s)	Doba pôsobenia (min:s)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^aMeria sa ponorením difuzéra do kyvety v merači výkonu a pomalým zvyšovaním laserového výkonu. Poznámka: Z lasera nemá byť potrebný viac ako 1,5-násobok vyžadovaného výstupného výkonu difuzéra. Ak sa vyžaduje viac, systém sa má skontrolovať.

Prvá aplikácia svetla

Pri prvom sedení sa lieči maximálne 7 cm Barrettovej sliznice s aplikáciou svetla s použitím vhodnej veľkosti vystred'ovacieho balónika a difuzéra z optických vlákien (Tabuľka 1). Kedykoľvek je to možné, má segment vybraný na prvú aplikáciu svetla zahŕňať všetky miesta HGD. Takisto, vždy ak je to možné, má mať segment BO vybraný na prvé aplikácie svetla niekoľkomilimetrový okraj normálneho tkaniva na proximálnom a distálnom konci. Uzlíky sa majú predliečiť v dávkach svetla 50 J/cm dĺžky difuzéra s krátkym ($\leq 2,5$ cm) difuzérom z optických vlákien umiestneným priamo oproti uzlíkom, po čom bude nasledovať štandardná aplikácia s balónikom ako je to popísané vyššie.

Opakovaná aplikácia svetla

Druhá aplikácia laserového svetla sa môže aplikovať na predtým liečený segment, na ktorom sa prejavuje 'vynechané' miesto, (t.j. miesto, kde sa neprejavuje dostatočná odozva mukózy) s použitím krátkeho $\leq 2,5$ cm difuzéra z optických vlákien v dávke svetla 50 J/cm dĺžky difuzéra (pozri Tabuľka 3). Liečebný režim je zhrnutý v tabuľke 4. Pacientom s BO > 7 cm sa má zostávajúca neliečená dĺžka Barrettovho epitelu liečiť druhou kúrou PDT najmenej o 90 dní neskôr.

Tabuľka 4. Dysplázia vysokého stupňa v Barrettovom ezofágu ≤ 7 cm

Procedúra	Deň štúdie	Zariadenia na dodanie svetla	Liečebný zámer
Injekcia PhotoBarr	Deň 1	neaplikovateľné	Absorpcia fotosenzibilizátora
Aplikácia laserového svetla	Deň 3 ^a	3, 5 alebo 7 cm balónik (130 J/cm)	Fotoaktivácia
Aplikácia laserového svetla	Deň 5	Krátky ($\leq 2,5$ cm) difuzér z optických vlákien (50 J/cm)	Liečenie len "vynechaných" miest

^aOddelené uzlíky dostanú začiatočnú aplikáciu svetla 50 J/cm (s použitím krátkeho difuzéra) pred aplikáciou svetla s balónikom.

Pacienti môžu dostať druhú kúru PDT minimálne 90 dní po začiatočnej terapii; najviac tri kúry PDT (každá injekcia s odstupom minimálne 90 dní) sa majú aplikovať na predtým liečený segment, ktorý ešte stále prejavuje HGD alebo na nový segment, ak bola dĺžka pôvodného Barrettovho segmentu >7 cm. Aj zvyškový aj ďalší segment sa môžu liečiť pri tom istom sedení (sedeniach) s aplikáciou svetla, ak celková dĺžka segmentov liečených s kombináciou balónik/difuzér nepresahuje 7 cm. V prípade predtým liečeného ezofagového segmentu, ak sa dostatočne nevyliečil a/alebo histologický posudok biopsií nie je jasný, sa môže následná kúra PDT odložiť o ďalšie 1-2 mesiace.

Veľmi dôležité je venovať zvláštnu pozornosť zabezpečeniu presného dávkovania PhotoBarru a/alebo dávky svetla, keďže chybné vypočítanie lieku alebo dávky svetla môže viesť k menej účinnej liečbe alebo môže pacientovi uškodiť. Fotodynamickú terapiu PhotoBarrom majú aplikovať lekári vyškolení v endoskopickom použití PDT a len v zariadeniach, ktoré sú na túto procedúru patrične vybavené.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti

PhotoBarr sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov, kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti (≥ 65- roční)

Nevyžaduje sa úprava dávky na základe veku.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv renálnej poruchy na vystavenie sa účinkom porfimeru sodného nebol hodnotený (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Vplyv hepatálnej poruchy na vystavenie sa účinkom porfimeru sodného nebol hodnotený (pozri časť 4.3 a 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné porfyríny alebo na niektorú z pomocných látok.

Porfýria.

Ťažká renálna a/alebo hepatálna insuficiencia.

Ezofagové alebo gastrické varixy alebo pacienti s ezofagovými vredmi s priemerom >1 cm.

Tracheoezofagálna alebo bronchoezofagálna fistula.

Podozrenie na narušenie hlavných krvných ciev kvôli riziku masívneho, potenciálne smrteľného krvácania.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s kontraindikáciami na alebo nevhodných kvôli ezofagektómii nebola účinnosť a najmä bezpečnosť liečby PDT PhotoBarrom stanovená. Fotodynamická terapia s PhotoBarrom bola skúmaná výlučne u pacientov, ktorí nemali ťažký zdravotný stav, ako napríklad kongestívne zlyhanie srdca v pokročilom štádiu alebo vážny pľúcny stav, ktorý by mohol zhoršiť vhodnosť pacientov na chirurgické výkony.

V klinických štúdiách bola PhotoBarr PDT testovaná len u pacientov nikdy predtým neliečených ablatívnou terapiou mukózy. Bezpečnosť a účinnosť u pacientov neúspešne liečených inou lokálnou ablatívnou terapiou mukózy nebola vyhodnotená.

Starší

U pacientov nad 75 rokov môže existovať väčšie riziko nepriaznivých javov týkajúcich sa dýchania, ako napr. pleurálny výpotok a dyspnoe.

Pľúcne alebo srdcové ochorenia

Pacienti s pľúcnym alebo srdcovým ochorením alebo s anamnézou takejto choroby majú byť liečení s opatrnosťou. U týchto pacientov môže existovať väčšie riziko rozvinutia nepriaznivých srdcových

a pľúcnych príhod ako napr. poruchy srdcového rytmu, angína pectoris, dyspnoe, kašeľ, pleurálny výpotok, faryngitída, atelektáza a javy ako dehydratácia (pozri tiež časť 4.8).

Fotosenzitivita

Všetci pacienti, ktorí sa liečia PhotoBarrom budú fotosenzitívni a musia dodržiavať určité opatrenia, aby sa vyhli vystaveniu pokožky a očí priamemu slnečnému svetlu alebo jasnému svetlu v interiéri (z vyšetrovacích lúčov, vrátane zubárskych lúčov, operačných svetiel, žiaroviek bez tienidla z veľkej blízkosti, neónových svetiel, atď.) najmenej 90 dní po liečbe, keďže niektorí pacienti môžu zostať fotosenzitívni až 90 alebo viac dní. Počas tejto doby musia pacienti nosiť v exteriéri tmavé slnečné okuliare, s priemernou priepustnosťou bieleho svetla <4%. Fotosenzitivita je spôsobená zvyškovými fotoaktívnymi látkami, ktoré budú prítomné vo všetkých častiach pokožky. Vystavenie pokožky okolitému svetlu v interiéri je však prospešné, pretože zvyšný liek bude postupne inaktívovaný fotobieliacou reakciou. Preto sa pacienti počas tejto doby nemajú zdržiavať v zatemnenej miestnosti a treba ich nabádať, aby vystavovali svoju pokožku okolitému interiérovému svetlu. Úroveň fotosenzitivity rôznych častí tela sa bude líšiť v závislosti od miery predchádzajúceho vystavenia sa svetlu. Predtým, než pacient vystaví ktorúkoľvek časť pokožky priamemu slnečnému svetlu alebo jasnému interiérovému svetlu, má otestovať jej zvyškovú fotosenzitivitu. Malé miesto na pokožke sa má vystaviť slnečnému svetlu na 10 minút. Tkanivo okolo očí môže byť citlivejšie, a preto sa neodporúča testovanie na tvári. Ak nedôjde k žiadnej fotosenzitívnej reakcii (erytém, edém, vytvorenie pľuzgierov) do 24 hodín, môže sa pacient postupne znovu začať venovať bežným aktivitám v exteriéri, sprvu opatrne a postupne môže mieru expozície zvyšovať. Ak dôjde k nejakej fotosenzitívnej reakcii pri obmedzenom testovaní pokožky, má pacient pokračovať v dodržiavaní bezpečnostných opatrení ďalšie 2 týždne a potom pokožku znovu otestovať. Ak pacienti odcestujú do inej zemepisnej oblasti s intenzívnejším slnečným svetlom, majú si znovu otestovať svoju úroveň fotosenzitivity. Bežné UV (ultrafialové) krémy na opaľovanie nie sú účinné pri ochrane proti fotosenzitívnym reakciám, pretože fotoaktívacia je spôsobená viditeľným svetlom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hepatálnou poruchou nie sú dostupné farmakokinetické ani bezpečnostné údaje. Na základe dôkazov pre primárnu hepatálno/biliárnu elimináciu fotoaktívnych látok, závažnosť fototoxických reakcií a trvanie doby fotosenzitivity u pacientov s akýmkoľvek stupňom hepatálnej insuficiencie sa môžu zvýšiť. PhotoBarr je kontraindikovaný u pacientov s vážnou hepatálnou poruchou. Pacientov s hepatálnou poruchou mierneho až stredného stupňa závažnosti treba jasne poučiť, že doba vyžadujúca si preventívne opatrenia popísané nižšie, môže byť dlhšia ako 90 dní.

Očná citlivosť

Pacientom treba poradiť, aby sa obrátili na svojho oftalmológa, ak si po liečbe PhotoBarr PDT všimnú akékoľvek zmeny videnia.

Precitlivenosť

Boli hlásené akútne reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie. V prípade alergickej reakcie je potrebné uskutočniť vhodné opatrenia (štandardná starostlivosť), a liečba PDT sa nemá opakovať. Liek sa má podávať len vtedy, keď materiál a personál skúsený v hodnotení a liečbe anafylaxie sú okamžite k dispozícii.

Bolesť na hrudníku, nie srdcová

V dôsledku liečby PDT sa pacienti môžu sťažovať na bolesť pod hrudnou kosťou spôsobenou zápalovými reakciami v oblasti liečby. Takáto bolesť môže byť dostatočne intenzívna na to, aby si vyžadovala krátkodobé predpísanie opiátových analgetík.

Stenóza pažeráka

Počas PDT sa treba vyhnúť profylaktickému použitiu kortikosteroidov na zníženie tvorby striktúr, pretože sa ukázalo, že ich použitie tvorbu striktúr neznižuje, a môže ju zhoršiť.

Výživa u pacientov

PhotoBarr PDT často spôsobuje dysfágiu, odynofágiu, nauzeu a vracanie. Preto sa má pacientom odporúčať, aby počas prvých dní (až 4 týždne) po aplikácii laserového svetla prijímali tekutú potravu.

Ak sa prijímanie potravy a/alebo tekutín stane nemožné alebo dochádza k opakovanému vracaniu, treba pacientom poradiť, aby sa vrátili na kliniku na kontrolu a v prípade potreby dostali tekutiny intravenózne.

Použitie pred rádioterapiou alebo po nej

Ak sa má PDT použiť pred rádioterapiou alebo po nej, medzi terapiami sa má ponechať dostatočný časový odstup, aby sa zaistilo, že zápalová reakcia vyvolaná prvou liečbou ustúpi pred začatím druhej liečby.

Trombembólia

Zvýšene riziko trombembolických príhod môže nastať najmä u pacientov s predĺženou imobilizáciou, po veľkých chirurgických zákrokoch a v prítomnosti ďalších trombembolických rizikových faktorov.

Následné kontroly

Momentálne nie sú k dispozícii údaje o dlhodobom účinku PhotoBaru (viac ako dvojročnom). Ošetrojúci lekári si majú tiež byť vedomí rizika nadmernej tvorby šupín a vzniku rakoviny. Preto sa má pokračovať v primeranom a dôkladnom sledovaní napriek možnému endoskopickému čiastočnému alebo úplnému obnoveniu normálnej skvamóznej sliznice. V klinických štúdiách s PhotoBarom sa následné pozorovanie uskutočňovalo každé tri mesiace, alebo každých šesť mesiacov po tom, čo štyri následné výsledky biopsie už neukázali dyspláziu vysokého stupňa (pozri časť 5.1). Majú sa vziať do úvahy dostupné smernice týkajúce sa liečby a sledovania.

4.5 Liekové a iné interakcie

S PhotoBarom neboli vykonané žiadne formálne štúdie o interakciách, ktoré by skúmali farmakokinetické interakcie s inými liekmi.

Štúdia skúmajúca farmakodynamické interakcie preukázala, že kortikosteroidy na zníženie tvorby striktúr podávané pred alebo súčasne s PDT môžu znížiť bezpečnosť liečby.

Je možné, že súčasné užívanie iných fotosenzibilizátorov (napr. tetracyklínov, sulfónamidov, fenotiazínov, sulfonylurea, hypoglykemických činidiel, tiazidových diuretik, griseofulvínu a fluorochinolónov) zvyšuje fotosenzitívnu reakciu.

PhotoBarr PDT spôsobuje priame vnútrobunkové poškodenie spustením radikálových reťazových reakcií, ktoré poškodzujú vnútrobunkové membrány a mitochondrie. Poškodenie tkaniva je tiež dôsledkom sekundárnej ischémie vzhľadom k vazokonstrikcii, aktivácii a nahromadeniu a zrážaniu trombocytov. Výskumy na zvieratách a bunkových kultúrach naznačujú, že mnoho liečiv by mohlo ovplyvniť účinky PDT, ktorých možné príklady sú popísané nižšie. Na podporu alebo vyvrátenie týchto možností nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí. O zlúčeninách, ktoré utlmujú druhy aktívneho kyslíka alebo vychytávajú radikály, napr. dimetyl sulfoxid, b-karotén, etanol, formiát a mannitol, by sa predpokladalo, že znižujú aktivitu PDT. Predklinické údaje tiež naznačujú, že nedokrvenosť tkaniva, alopurinol, kalciové blokátory a niektoré inhibítory prostaglandínovej syntézy by mohli interferovať s PhotoBarr PDT. Lieky, ktoré znižujú zrážanie, vazokonstrikciu alebo agregáciu trombocytov, napr. tromboxán A₂ inhibítory, by mohli znížiť účinnosť PDT.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku porfimeru sodného. Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Porfimer sodný sa má podávať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu pred, počas a najmenej 90 dní po liečbe.

Laktácia

Nie je známe, či sa porfimer sodný vylučuje do ľudského materského mlieka. U potkanov porfimer sodný prechádzal do materského mlieka. Dojčenie sa má ukončiť pred liečbou.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pre procedúru PDT sa môže vyžadovať upokojenie a následne sa má konať opatrne. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje po liečbe svetlom, ak bola použitá sedácia.

4.8 Nežiadúce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Všetci pacienti, ktorí dostanú PhotoBarr budú fotosenzitívni a musia dodržiavať určité opatrenia, aby sa vyhli slnečnému svetlu a jasnému interiérovému svetlu (pozri časť 4.4). Pri farmakokinetickej štúdii s otvoreným označením došlo u všetkých 24 zdravých jedincov k fotosenzitívnym reakciám, ktoré boli charakteristicky predstavované erytematóznou vyrážkou a edémom a ich intenzita bola slabá až mierna. K fotosenzitívnym reakciám dochádzalo hlavne na tvári, rukách, a krčných oblastiach, čo sú oblasti pokožky najcitlivejšie na náhodné vystavenie slnečnému svetlu. Ďalšie menej časté prejavy na pokožke boli hlásené v oblastiach, kde sa už vyskytli fotosenzitívne reakcie, napríklad zvýšený rast vlasov, odlišné sfarbenie pokožky, uzlíky na pokožke, vraskavenie pokožky a krehkosť pokožky. Tieto prejavy možno pravdepodobne pripísať stavu pseudoporfýrie (dočasná, liekom vyvolaná kožná porfýria). Frekvencia a charakter fotosenzitívnych reakcií, ku ktorým došlo v tejto štúdii sú iné ako zdokumentovaný výskyt zaznamenaný v predchádzajúcich klinických štúdiách u pacientov s rakovinou (približne 20%) alebo prirodzene zaznamenaný výskyt pri komerčnom použití PhotoBarru (< 20%). Je možné, že predĺžené vystavenie sa svetlu v klinickom výskumnom zariadení alebo náhodné vystavenie sa slnečnému svetlu po prepustení, môže spôsobovať vysokú frekvenciu fotosenzitívnych reakcií. Faktorom prispievajúcim k týmto fotosenzitívnym reakciám u zdravých a relatívne mladších jedincov mohol byť aktívnejší životný štýl v porovnaní s pacientmi s rakovinou.

Liečba PhotoBarr PDT plus omeprazol (PDT + OM) bola porovnaná so skupinou liečenou omeprazolom samotným (len OM), v kontrolovanom klinickom skúšaní BO s HGD. V skupine PDT + OM bolo liečených 133 pacientov. Najčastejšie hlásenými nežiadúcimi účinkami boli fotosenzitívne reakcie (69%), zúženie pažeráka (40%), vracanie (32%), bolesť v hrudi nie kardiálneho pôvodu (20%), pyrexia (20%), dysfágia (19%), zápcha (13%), dehydratácia (12%) a nauzea (11%). Intenzita väčšiny týchto hlásených nežiadúcich účinkov bola slabá až mierna.

b. Tabuľkový súhrn nežiadúcich účinkov

Hlásené nežiadúce účinky sú uvedené nižšie v Tabuľke 5 podľa skupiny orgánov a frekvencie. Frekvencie sú definované takto: veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1000, <1/100); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiadúce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5. Súhrn nežiaducích reakcií s porfimerom sodným.

<u>Infekcie a nákazy</u>	
Menej časté:	Bronchitída, plesňová infekcia nechtov, sinusitída, infekcia pokožky
Neznáme:	Pneumónia
<u>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</u>	
Menej časté:	Bazocelulárny karcinóm, lentigo

<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
Menej časté:	Leukocytóza
Neznáme:	Anémia
<u>Poruchy imunitného systému</u>	
Neznáme:	Precitlivenosť
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	
Veľmi časté:	Dehydratácia*
Časté:	Zníženie chuti do jedla, nerovnováha elektrolytov
Menej časté:	Hypokalémia
<u>Psychické poruchy</u>	
Časté:	Anxiozita, nespavosť
Menej časté:	Nepokoj
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Časté:	Bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia
Menej časté:	Závraty, znížená citlivosť, tras
<u>Poruchy oka</u>	
Menej časté:	Dráždenie oka, edém oka
Neznáme:	Šedý zákal
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>	
Menej časté:	Hluchota, tinitus, zhoršený tinitus
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
Časté:	Tachykardia, bolesť na hrudi
Menej časté:	Angína pectoris, fibrilácia predsiení, predsieňový flutter, tlak na hrudi
<u>Poruchy ciev</u>	
Menej časté:	Hypertenzia, krvácanie, návaly horúčavy, hypotenzia, ortostatická hypotenzia
Neznáme:	Embólia, hlboká žilová trombóza, flebitída
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>	
Časté:	Pleurálny výpotok, faryngitída, atelektáza, dyspnoe
Menej časté:	Dusenie, námahová dušnosť, hemoptýza, hypoxia, nosová kongescia, aspiračná pneumónia, produktívny kašeľ, respiračná depresia, kongescia dýchacích ciest, sipot
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Veľmi časté:	Nadobudnuté zúženie pažeráka*, vracanie*, dysfágia, zápcha, nauzea*
Časté:	Štikútačka, odynofágia, hnačka, dyspepsia, vred pažeráka, bolesť nadbruška*, abdominálna bolesť, hemateméza, bolesť pažeráka, grganie, meléna (krv v stolici), porucha pažeráka, regurgitácia potravy, abdominálna rigidita, kŕč pažeráka, ezofagitída.
Menej časté:	Riedka stolica, ulcerózna ezofagitída, zažívacie ťažkosti, abdominálna distenzia, bolesť podbruška, nadobudnutá stenóza pyloru, popraskané pery, kolitída, plynatosť, gastritída, gastrointestinálne krvácanie, zápach z úst, pažerákové krvácanie, perforácia pažeráka.
Neznáme:	Tracheo-ezofageálna fistula, gastrointestinálna nekróza
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	
Veľmi časté:	Fotosenzitívna reakcia
Časté:	Svrbenie, vyrážka, krehkosť pokožky, odlišné sfarbenie pokožky, kožný vred, exfoliatívna dermatitída, suchá pokožka, milie, makulopapulózny exantém, papulózny exantém, jazva, hyperpigmentácia pokožky, lézia pokožky, uzlík na pokožke, žihľavka
Menej časté:	Studený pot, dermatitída, abnormálny rast vlasov, zvýšená tendencia k tvorbe modrín, zhrubnutá jazva, nočný pot, fotosenzitívna vyrážka, makulárna vyrážka, šupinatá vyrážka, chrasta, bolesť jazvy, vitiligo.

<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	
Časté:	Bolesť chrbta, bolesť v končatine
Menej časté:	Kontraktúra kĺbu, zníženie pohybového rozsahu kĺbu, muskuloskeletárna bolesť v hrudi, plantárna fascitída
<u>Poruchy obličiek a močových ciest:</u>	
Menej časté:	Zadržiavanie moču
<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>	
Menej časté:	Gynekomastia
<u>Vrodené a genetické poruchy</u>	
Menej časté:	Pigmentovaný névus
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	
Veľmi časté:	Pyrexia
Časté:	Rigor, únava
Menej časté:	Pocit horúčavy, erytém na mieste injekcie, letargia, nevoľnosť, vonkajší edém, bolesť, jamkovitý edém, teplotná intolerancia, slabosť
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>	
Časté:	Zníženie hmotnosti, zvýšenie telesnej teploty
Menej časté:	Zníženie krvného albumínu, zvýšenie krvných chloridov, zvýšenie močoviny v krvi, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zníženie saturácie kyslíkom, zníženie celkového množstva proteínov
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>	
Časté:	Poprocedurálna bolesť, abrázia
Menej časté:	Plúzgier, poprocedurálne krvácanie

*pozri časť c.

c. Popis vybraných nežiaducich účinkov

Zo závažných nežiadúcich udalostí (ZNU) v skupine PhotoBarr PDT + OM sa do súvisu s liečbou dávalo 44 (23,1%) . Najčastejšie hlásenou závažnou nežiadúcou reakciou (ZNR) súvisiacou s liečbou bola dehydratácia (4%), ku ktorej došlo u 5 pacientov. Väčšina ZNU boli gastrointestinálne poruchy (8% - 11 pacientov), konkrétne nauzea (3% - 4 pacienti), vracanie (3% - 4 pacienti) a bolesť nadbruška (2% - 2 pacienti).

Väčšina s liečbou súvisiacich stenóz pažeráka (zahŕňajúcich zúženie pažeráka a striktúry pažeráka) hlásených v skupine PhotoBarr PDT + OM mala slabú až miernu intenzitu (92%). Všetky výskyty striktúr sa dávali do súvisu s liečbou , z nich 1% bolo považované za vážne.

Počas prvej kúry liečby sa striktúra pažeráka vyskytla v 12%. Keď sa aplikovala druhá kúra terapie, miera výskytu sa zvýšila na 32%, najmä na miestach, kde sa druhá liečba prekrývala s prvou a činila 10% pre tých, ktorí dostali tretiu kúru liečby. Väčšina z nich mala slabú až miernu intenzitu a dala sa zvládnuť 1-2 dilatáciami. Osem percent bolo ťažkých, vyžadujúcich početné (6 - >10) dilatácie. Tvorba stenózy pažeráka sa nedá znížiť alebo eliminovať použitím steroidov.

4.9 Predávkovanie

PhotoBarr

Neexistujú informácie o situáciách predávkovania PhotoBarrom. Odporúčaná dávka lieku 2 mg/kg bola namiesto odporúčaného jediného podania podávaná dvakrát s odstupom dvoch dní (10 pacientov) a trikrát v priebehu dvoch týždňov (1 pacient) bez hlásených nápadných nežiadúcich účinkov. Účinky nadmernej dávky na dĺžku trvania fotosenzitivity nie sú známe. Liečba laserom sa nemá aplikovať, ak bola podaná prívelká dávka PhotoBarru. V prípade predávkovania si pacienti majú chrániť oči a pokožku pred priamym slnečným svetlom alebo jasným interiérovým svetlom počas 90 dní. Vtedy si

pacienti majú vyskúšať svoju zvyškovú fotosenzitivitu (pozri časť 4.4). Porfimér sodný nie je dialyzovateľný.

Laserové svetlo

Dávky svetla vo veľkosti dvoj až trojnásobku odporúčanej dávky boli aplikované niekoľkým pacientom so superficiálnymi endobronchiálnymi tumormi. Jeden pacient zažil život ohrozujúcu dyspnoe a ostatní nemali nápadné komplikácie. Po predávkovaní svetlom sa môžu očakávať zvýšené symptómy a poškodenie normálneho tkaniva.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky používané vo fotodynamickej terapii, ATC kód: L01XP01

Mechanizmus účinku

Porfimér sodný je zmes porfyrínových jednotiek, ktoré sú vzájomne prepojené v reťazcoch dvoch až osem jednotiek. Cytotoxické účinky porfiméru sodného sú závislé od svetla a kyslíka. Fotodynamická terapia PhotoBarrom je 2-štádiový proces. Prvým štádiom je intravenózna injekcia PhotoBarru. Ku klírensu z rôznych tkanív dochádza počas 40-72 hodín, ale v tumoroch, pokožke, a orgánoch retikuloendotelového systému (vrátane pečene a sleziny) zostáva porfimér sodný dlhšie. Osvetlenie cieľovej oblasti laserovým svetlom s vlnovou dĺžkou 630 nm predstavuje druhé štádium terapie. K selektivitě tumoru a dysplastického tkaniva pri liečbe môže dôjsť sčasti prostredníctvom selektívnej retencie porfiméru sodného, ale najmä prostredníctvom selektívneho dodania svetla. Poškodenie buniek spôsobené porfimérom sodným PDT je dôsledkom šírenia reakcií voľných radikálov. K iniciácii radikálov môže dôjsť po absorbovaní svetla porfimérom sodným, aby sa vytvoril porfyrínom vzbudený stav. Prenos spinu z porfiméru sodného na molekulárny kyslík môže potom vytvoriť singletný kyslík. Následné reakcie voľných radikálov môžu vytvoriť peroxidové a hydroxylové radikály. K úmrtiu buniek tumoru dochádza tiež prostredníctvom ischemickej nekrózy sekundárnej k cievnej oklúzii, ktorá, zdá sa, je sčasti sprostredkovaná uvoľňovaním tromboxanu A₂. Liečba laserom zahŕňa fotochemický, nie tepelný účinok. Nekrotická reakcia a pridružená zápalová odozva sa rozvinú počas niekoľkých dní.

Klinická účinnosť

V kontrolovanej klinickej štúdií sa porovnávala skupina pacientov (n=183) PhotoBarr PDT + OM (omeprazol) so skupinou pacientov užívajúcich len OM (n=70). Vhodní pacienti pre túto štúdiu boli tí, ktorí mali biopsiou preukázanú HGD v Barrettovom ezofágu (BO). Zo štúdie boli vylúčení pacienti, u ktorých bol prítomný invazívny karcinóm hltana, ak mali v anamnéze iný ako ne melanómový karcinóm kože alebo ak predtým absolvovali PDT na ezofág. Ďalšie vylučovacie kritériá vyradili pacientov, u ktorých bola omeprazolová terapia kontraindikovaná.

Pacienti náhodne vybraní na liečbu s PDT dostali PhotoBarr v dávke 2 mg/kg telesnej hmotnosti pomalou intravenóznou injekciou počas 3 až 5 minút. Po injekcii PhotoBarr boli aplikované jedna alebo 2 liečby laserovým svetlom. Prvé sedenie s aplikáciou laserového svetla sa uskutočnilo 40-50 hodín po injekcii a druhé sedenie, ak bolo indikované, sa uskutočnilo 96-120 hodín po injekcii. Súčasné podávanie omeprazolu (20 mg dvakrát denne) začalo najmenej 2 dni pred injekciou PhotoBarr. Pacienti náhodne vybraní do skupiny len s OM užívali orálne omeprazol 20 mg dvakrát denne počas trvania štúdie.

Pacienti boli sledovaní každé 3 mesiace, až kým 4 po sebe idúce, štvrtročné výsledky následnej endoskopickej biopsie neboli negatívne na HGD, a potom raz za pol roka, až kým sa neskončili následné hodnotenia posledného zaradeného pacienta, ktorý bol sledovaný minimálne 24 mesiacov po náhodnom výbere.

Liečba PhotoBarrom PDT + OM účinne eliminovala HGD u pacientov s BO. V konečnej analýze, vykonanej po minimálne 24-mesačnom sledovaní preukázalo úplné odstránenie HGD štatisticky

významné percento pacientov (77%) v skupine PhotoBarr PDT + OM v porovnaní s 39% pacientov v skupine liečenej samotným OM ($p < 0,0001$). Päťdesiatdva percent pacientov v skupine PDT + OM malo normálny dlaždicovitý bunkový epitel, pričom u 59% nebola prítomná dysplázia v porovnaní so 7% a 14% v skupine s liečenej samotným OM, v danom poradí ($p < 0,0001$). Tieto výsledky potvrdzujú výsledky pozorované po minimálne 6 mesiacoch sledovania, ktoré preukázali odstránenie HGD u 72% pacientov v skupine PhotoBarr PDT + OM v porovnaní s 31% v skupine liečenej len OM. Štyridsaťjeden percent pacientov malo normálny dlaždicovitý bunkový epitel a u 49% nebola prítomná dysplázia.

V populácii u ktorej bola zamýšľaná liečba (ITT), sa v skupine liečenej PhotoBarr PDT + OM do konca minimálne dvojročného sledovania rozvinula rakovina u 13% pacientov v porovnaní s 28% v skupine liečenej len OM. Percento pacientov, u ktorých sa rozvinula rakovina v skupine PhotoBarr PDT + OM bolo štatisticky nižšie ako v skupine so samotným OM ($p = 0,0060$). Krivky prežitia naznačili, že pacientov v skupine PhotoBarr PDT + OM malo 83% šancu do konca celého obdobia sledovania nedostať rakovinu v porovnaní s 53% šancou u pacientov v skupine liečenej samotným OM. Porovnanie kriviek prežitia týchto dvoch liečebných postupov s použitím logaritmického testu preukázalo štatisticky významný rozdiel medzi krivkami týchto dvoch skupín v ITT populácii ($p = 0,0014$), pričom sa preukázalo významné spomalenie progresie rakoviny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika porfiméru sodného bola skúmaná u 12 pacientov s endobronchiálnym karcinómom a 23 zdravých účastníkov (11 mužov a 12 žien), ktorí dostali 2 mg/kg porfiméru sodného pomalou intravenóznou injekciou. Vzorky plazmy boli odobraté do 56 dní (pacienti) alebo 36 dní (dobrovoľníci) po injekcii.

U pacientov stredná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) bola 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (C.V. 61%, rozsah 39-222), kým u dobrovoľníkov bola C_{max} 40 $\mu\text{g/ml}$ a AUC_{inf} bola 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Distribúcia

Väzba *in vitro* porfiméru sodného na proteín ľudského séra je asi 90% a nezávisí od koncentrácie medzi 20 a 100 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminácia

Porfimer sodný sa u pacientov pomaly vylučuje z tela so stredným CL_T v hodnote 0,859 ml/hod/kg (C.V. 53%).

Rozklad séra bol bi-exponenciálny, s pomalou distribučnou fázou a veľmi dlhou fázou eliminácie, ktorá začala približne 24 hodín po injekcii. Priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) bol u pacientov 21,5 dní (C.V. 26 %, rozsah 264-672), a 17 dní u dobrovoľníkov.

Špeciálne skupiny obyvateľstva

Vplyv renálnej a hepatálnej insuficiencie na vystavenie sa účinkom porfiméru sodného nebol vyhodnotený (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Pohlavie nemalo žiaden vplyv na farmakokinetické parametre okrem t_{max} , ktorý bol približne 1,5 hodín u žien a 0,17 hodín u mužov. V čase plánovanej fotoaktívácie 40-50 hodín po injekcii, boli farmakokinetické profily porfiméru sodného u mužov a žien veľmi podobné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štandardných testoch genotoxicity pri absencii svetla nebol porfimer sodný mutagénny. So svetelnou aktiváciou bol porfimer sodný mutagénny v niektorých testoch *in-vitro*.

Štúdie reprodukčnej toxikológie neposkytli dostatok údajov na podporu bezpečnosti porfiméru sodného počas gravidity, keďže nebola použitá žiadna aktivácia svetlom. V týchto štúdiách sa u potkanov a králikov vyskytla fetotoxicita, ale nie teratogenita, len vo vyhodnotených intravenózných

dávkach (väčších ako rovnajúce sa 4 mg/kg) a pri väčšej frekvencii (denne) v porovnaní s klinickým použitím.

Predklinické testy naznačujú, že vylučovanie zložiek PhotoBarru sa uskutočňuje v prvom rade stolicou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok: 3 roky

Po rozpustení: okamžite použiť (do 3 hodín).

Po rozpustení sa má PhotoBarr použiť okamžite (do 3 hodín) a chrániť pred svetlom. Chemická a fyzikálna stabilita po rozpustení bola určená na 3 hodiny pri 23°C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uchovávaní a podmienky po rozpustení pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte po dátume exspirácie uvedenom na škatuli a injekčnej liekovke po EXP.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Informácie o podmienkach skladovania rozpusteného lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

75 mg prášku v injekčnej liekovke (sklenená typu I, 40 ml objem) so šedým butylovým uzáverom.
Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny pre rozpustenie

PhotoBarr 75 mg injekčná liekovka sa má rozpustiť v 31,8 ml 5% injekčného roztoku glukózy, výsledkom čoho je konečná koncentrácia porfimeru sodného 2,5 mg/ml v injekčnom roztoku.

Nepoužívajte iné riedidlá. Nemiešajte PhotoBarr s inými liekmi v tom istom roztoku.

Na poskytnutie dávky 2 mg/kg pacientovi sa musí rozpustiť dostatočný počet injekčných liekoviek PhotoBarru. Pre väčšinu pacientov (do 75 kg) budú stačiť dve injekčné liekovky PhotoBarr 75 mg. Na každých ďalších 7,5 kg telesnej hmotnosti bude potrebná 15 mg injekčná liekovka PhotoBarru.

Rozliaty roztok a likvidácia

Rozliaty PhotoBarr sa má vytrieť navlhčenou handrou. Treba sa vyhnúť kontaktu s pokožkou a očami, lebo po svetelnej expozícii sa môžu vyskytnúť fotosenzitívne reakcie – odporúča sa použitie gumených rukavíc a ochrana očí.

PhotoBarr je len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Všetky nepoužitý lieky alebo odpad vzniknutý z liekov sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Náhodná expozícia

PhotoBarr nie je primárnym dráždidlom ani pre oči ani pre pokožku

PhotoBarr však môže však vyvolať fotosenzitivitu a v prítomnosti ostrého svetla by mohol dráždiť oči a/alebo pokožku. Je dôležité vyhnúť sa kontaktu s očami a kožou počas prípravy a/alebo podávania. Rovnako ako pri predávkovaní počas terapie, aj každá osoba, ktorá bola náhodne vystavená nadmernej expozícii lieku, sa musí chrániť pred ostrým svetlom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pinnacle Biologics B.V.

p/a Trust Company Amsterdam B.V.

Crystal Tower 21st Floor,

Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/272/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. marca 2004

Dátum posledného predĺženia: 4. marca 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku su dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Francúzsko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

• **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

• **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa na podrobnostiach informačných materiálov dohodol s príslušnými národnými autoritami tak, aby zabezpečil, že odborníci – zdravotníci, ktorí chcú predpisovať a/alebo vydávať PhotoBarr, budú vybavení nasledujúcimi materiálmi:

- Návod pre lekárov predpisujúcich PhotoBarr
- Súprava fólií pre lekárov predpisujúcich PhotoBarr
- Návod na podávanie a sledovanie pre zdravotníckych pracovníkov
- Bezpečnostná karta pacienta
- Návod pre pacientov

Do týchto informačných materiálov majú byť zahrnuté nasledujúce *hlavné súčasti*:

Návod pre lekárov predpisujúcich PhotoBarr a Súprava fólií pre lekárov predpisujúcich PhotoBarr:

- Tieto informačné materiály sú určené pre lekárov, aby im pomohli optimalizovať pomer rizika a prínosu liečby porfimérom
- Pacienti porfimérom NEMAJÚ byť liečení, ak:
 - o majú závažné ochorenie pečene
 - o majú fistuly priedušnice alebo bronchoezofageálne fistuly
 - o je podozrenie na erózie väčších krvných ciev.
- Pozornosť treba venovať pacientom, ktorí trpia na stredne závažné ochorenie pečene
- Pred začiatkom terapie:
 - o U pacienta treba vyšetriť typ pokožky
 - o Pacienti si majú byť vedomí dlhého polčasu porfiméru a toho, že liek sa svetlom aktivuje.
 - o Pacienti sa majú vyhnúť expozícii svetlu 60-90 dní po expozícii.
 - o Všetci pacienti majú vedieť, že ochrana proti UV svetlu nie je účinná proti viditeľnému svetlu, ktoré porfimér aktivuje.
 - o Pacienti si majú byť vedomí potenciálnych rizikových faktorov (fototyp pokožky a poškodenia pečene).

- o Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak príznaky/ symptómy naznačujú, že počas terapie porfimérom alebo po tejto terapii došlo k fotosenzitivite.

Návod na podávanie a sledovanie pre zdravotníckych pracovníkov:

- Je dôležité, aby sa presne dodržali náležité kroky na rozpustenie a podávanie porfiméru.
- Je dôležité mať vhodnú dávku svetla a správne nastavenie lasera.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.
- Zdravotníci si majú byť vedomí vedľajších účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť počas terapie porfimérom alebo krátko po tejto terapii, a toho, ako ich liečiť.
- Pacienti majú byť upozornení na možnosť dlhodobých vedľajších účinkov, najmä fotosenzitivity, a tiež potreby vyhľadať lekársku pomoc, ak k účinkom dôjde.
- Typ pokožky pacienta a dátum injekcie zapíšte do bezpečnostnej karty pacienta.

Bezpečnostná karta pacienta:

- Túto kartu treba ukázať každému lekárovi, ktorý pacienta lieči.
- Informácie o tom, že PhotoBarr:
 - o zostáva vo Vašom tele 60-90 dní po injekcii
 - o je aktivovaný viditeľným svetlom
 - o máte zvýšené riziko fotosenzitivity (citlivosť na svetlo)
 - o vystavená koža očervenie a spôsobuje vo väčšine prípadov nepríjemnosti, ale sú možné aj závažné problémy fotosenzitivity
 - o prípravky na ochranu pred slnečným žiarením predávané v obchodoch nie sú účinné proti vzniku citlivosti spôsobenej svetlom.
 - o fotosenzitivite sa dá zabrániť len tak, že sa budete vyhýbať vystaveniu sa slnku 90 dní potom, ako ste dostali injekciu PhotoBarr
- Nemali by ste byť liečení liekom PhotoBarr, ak máte závažné ochorenie pečene (napr. cirhózu)
- Má byť vyšetrený typ Vašej kože
- V karte máte miesto, kde lekár zapíše typ kože a dátum injekcie.

Návod pre pacientov:

Krátke základné informácie a úvod k ochoreniu Barretov pažerák a dysplázia vysokého stupňa

- Čo to je fotodynamická terapia
- Pacienti svojho lekára **pred** začiatkom liečby majú informovať, ak trpia na závažnú chorobu pečene
- Informácie o tom, že PhotoBarr:
 - o zostáva vo Vašom tele 60-90 dní po injekcii
 - o je aktivovaný viditeľným svetlom
 - o máte zvýšené riziko fotosenzitivity (citlivosť na svetlo)
 - o vystavená koža očervenie a spôsobuje vo väčšine prípadov nepríjemnosti, ale sú možné aj závažné problémy fotosenzitivity
 - o prípravky na ochranu pred slnečným žiarením predávané v obchodoch nie sú účinné proti vzniku citlivosti spôsobenej svetlom.
- Fotosenzitivite sa dá zabrániť len tak, že sa budete vyhýbať vystaveniu sa slnku 90 dní potom, ako ste dostali injekciu PhotoBarr
- Je dôležité, aby pacienti povedali lekárovi, ak budú vystavení slnku potom, ako boli liečení liekom PhotoBarr.

- Existuje množstvo potenciálnych vedľajších účinkov, o ktorých pacienti majú vedieť.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje uskutočňovať štúdie a dodatočné aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté vo verzii 2 plánu riadenia rizík (RMP) predloženého v rámci modulu 1.8.2 žiadosti o registráciu a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík odsúhlaseného výborom CHMP.

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizík pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť

- Ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika
- Ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika
- Na žiadosť Európskej liekovej agentúry

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa 15 mg

1. NÁZOV LIEKU

PhotoBarr 15 mg prášok na injekčný roztok
Porfimer sodný

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 15 mg prášku porfimeru sodného.
Po rozpustení každý ml roztoku obsahuje 2,5 mg porfimeru sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok.
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na intravenózne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom
Po rozpustení chráňte pred svetlom a použite do 3 hodín.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pinnacle Biologics B.V.

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/272/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka 15 mg - 7 ml****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

PhotoBarr 15 mg prášok na injekčný roztok
Porfimer sodný
Na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

15 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka – 75 mg

1. NÁZOV LIEKU

PhotoBarr 75 mg prášok na injekčný roztok
Porfimer sodný

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 75 mg prášku porfimeru sodného.
Po rozpustení každý ml roztoku obsahuje 2,5 mg porfimeru sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok.
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na intravenózne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom
Po rozpustení chráňte pred svetlom a použite do 3 hodín.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/272/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka 75 mg - 40 ml****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

PhotoBarr 75 mg prášok na injekčný roztok
Porfimer sodný
Na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

75 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PhotoBarr 15 mg prášok na injekčný roztok Porfimer sodný

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov

1. Čo je PhotoBarr a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete PhotoBarr
3. Ako používať PhotoBarr
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PhotoBarru
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE PHOTOBARR A NA ČO SA POUŽÍVA

PhotoBarr je svetlom aktivovaný liek, ktorý sa používa ako fotodynamická terapia (PDT). V kombinácii s nepáliacim, červeným laserovým svetlom sa PDT špeciálne zameriava a ničí abnormálne bunky.

PhotoBarr sa používa na odstránenie dysplázie vysokého stupňa (bunky s atypickými zmenami, ktoré zvyšujú riziko vzniku rakoviny) u pacientov s Barrettovým ezofágom (pažerákom).

2. SKÔR AKO POUŽIJETE PHOTOBARR

Nepoužívajte PhotoBarr

- keď ste alergický (precitlivý) na porfimer sodný alebo iné porfyríny alebo niektorú z ďalších zložiek PhotoBarru (uvedené v časti 6, „Čo PhotoBarr obsahuje“)
- keď máte porfýriu
- keď máte otvor (fistulu) medzi pažerákom a dýchacími cestami
- keď máte varixy pažerákových žíl alebo narušenie iných hlavných krvných ciev
- keď máte vredy v pažeráku
- keď máte vážne problémy s pečeňou alebo obličkami

Buďte zvlášť opatrný pri používaní PhotoBarr

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa na Vás vzťahuje niečo z nasledujúceho:

- ak užívate aj iné lieky (pozri ďalej)
- ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- ak sa v rodine vyskytli prípady šedého zákalu
- ak máte 75 rokov a viac
- ak máte, alebo ste mali srdcovú alebo pľúcnu chorobu.

PhotoBarr sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré iné lieky môžu zvyšovať riziko reakcií fotosenzitivity, napr. antibiotiká a/ alebo lieky proti diabetes (cukrovke).

Používanie PhotoBarru s jedlom a nápojmi

Aplikácia laserového svetla vyvolá ťažkosti s prehĺtaním (bolesť, nevoľnosť a vracanie). Preto máte počas niekoľkých dní (v niektorých prípadoch až 4 týždne) prijímať len tekutú stravu. Ak sa jedenie alebo pitie stane nemožným, alebo ak stále vraciate, vráťte sa na kliniku, aby ste boli pod lekársnym dohľadom.

Tehotenstvo a dojčenie

PhotoBarr má byť používaný počas tehotenstva iba v nevyhnutných prípadoch.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby PhotoBarrom a 90 dní po nej používať účinnú antikoncepciu.

Pred používaním PhotoBarru musíte prestať dojčiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neboli vykonané žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

Počas liečby svetlom možno dostanete niečo na upokojenie. V tom prípade sa musíte vyhnúť všetkým činnostiam, ktoré vyžadujú pozornosť, napr. vedeniu vozidla alebo obsluhovaniu akéhokoľvek stroja.

3. AKO POUŽÍVAŤ PHOTOBARR

Ako funguje fotodynamická terapia (PDT)?

Jedna kúra PDT pozostáva z jednej injekcie PhotoBarru plus jednej alebo dvoch aplikácií laserového svetla.

Na zvýšenie miery odpovede budete možno potrebovať až tri kúry PDT, s odstupom najmenej 90 dní.

Injekcia PhotoBarru: Dostanete jednu intravenóznú injekciu PhotoBarr (2 mg na kg telesnej hmotnosti) 40 až 50 hodín pred liečbou laserovým svetlom.

Červenohnedý roztok sa pomaly (3 až 5 minút) vpichuje do žily.

Liečba laserovým svetlom: Lekár Vám aplikuje červené laserové svetlo (nejde o páliový laser) na postihnutú oblasť pomocou endoskopu (zariadenie používané na pohľad dovnútra určitých častí tela). Možno vám budú aplikovať druhú liečbu laserovým svetlom 96-120 hodín po začiatkovej injekcii lieku PhotoBarr. Na upokojenie a proti bolesti dostanete sedatívum s lokálnym anestetikom.

Čo mám robiť, ak premeškám liečbu laserovým svetlom?

Na to, aby terapia fungovala, je potrebný aj liek, aj laserové svetlo. Ak si uvedomíte, že ste premeškali dohodnutý termín na liečbu laserom, okamžite o tom informujte svojho lekára. Ten rozhodne o tom, ako pokračovať v liečbe.

Ako predísť fotosenzitívnej reakcii

Reakcie fotosenzitivity sú veľmi častými vedľajšími účinkami lieku PhotoBarr (postihujú viac ako 2 používateľov z 3). Spočívajú hlavne z reakcií ako pri opálení, slabého začervenania na vystavenej pokožke obvykle na tvári a na rukách. Počas **90 dní** po injekcii PhotoBarru musíte prijať preventívne opatrenia, aby ste zabránili vystaveniu pokožky a očí svetlu. Ak máte problémy s pečeňou, môže byť táto doba dlhšia.

Vzhľadom na to, že PhotoBarr je aktivovaný červenou zložkou svetla, prípravky na ochranu pred UV (ultrafialovým) svetlom Vás neochránia pred fotosenzitívnymi reakciami.

Priame slnečné svetlo:

Predtým, ako pôjdete na injekciu lieku PhotoBarr, skontrolujte, či doma máte vhodné okuliare a závesy, aby ste mohli byť mimo ostrého slnečného svetla. Ak vyjdete von cez deň (aj počas hmly alebo cesty automobilom), musíte prijať nasledujúce preventívne opatrenia:

- oblečte si košeľu s dlhými rukávami, nohavice, ponožky topánky, rukavice a klobúk so širokou strieškou, aby ste mali pokožku čo najviac chránenú
- oči si chráňte tmavými slnečnými okuliarmi
- nezabudnite si na injekciu zobrať ochranný odev a slnečné okuliare, lebo budete fotosenzitívny hneď po podaní injekcie.

Vnútorne svetlo:

Vyhňte sa priamej expozícii ostrému vnútornému svetlu, vrátane zubárskeho osvetlenia, svetla v operačných sálach, v tesnej blízkosti nezatienených žiaroviek alebo neónového svetla.

Napriek tomu, ak chcete urýchliť prirodzený proces inaktivácie lieku vo svojom tele, je dobré vystaviť pokožku normálnym hladinám vnútorného osvetlenia. Nemusíte zostávať v zatemnenej miestnosti.

Kožný test fotosenzitivity

Asi 90 dní po injekcii PhotoBarru musíte otestovať fotosenzitivitu pokožky takto:

V papierovej taške vystrihnite otvor asi 5 cm a položte si ho na ruku alebo na lakť (nie na tvár).

Malú plochu pokožky vystavte na 10 minút slnečnému svetlu.

Po jednom dni skontrolujte či sa neobjavia červené škvrny, opuch alebo pľuzgiere.

- ak sa na vystavenej ploche nič z tohto neobjaví, môžete sa postupne vracáť k svojim bežným vonkajším aktivitám, pričom vystavenie sa slnku okolo poludnia obmedzte.
- ak niektorý z týchto znakov objavíte, potom sa naďalej chráňte pred ostrým svetlom ešte 2 týždne, a potom kožný test zopakujte.

Ak idete na dovolenku niekam, kde je silné slnko, nezabudnite si kožný test zopakovať najmä vtedy, ak niektoré plochy pokožky neboli od liečby liekom PhotoBarr vystavené slnku.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, môže mať PhotoBarr vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Všetci pacienti, ktorí dostanú PhotoBarr, budú fotosenzitívni (citliví na svetlo) a musia dodržiavať určité opatrenia, aby sa vyhli priamemu slnečnému svetlu a jasnému svetlu v interiéri (pozri vyššie *Ako predísť fotosenzitívnej reakcii*).

Povedzte svojmu lekárovi **okamžite**:

- ak zistíte zmenu zraku. Musíte navštíviť očnému lekárovi.
- Ak sa Vám vôbec nedá prehĺtať, alebo sa vyskytne opakované vracanie

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitými frekvenciami, ktoré sú definované takto:

Veľmi časté:	postihujú viac ako 1 používateľa z 10
Časté:	postihujú 1 až 10 používateľa zo 100
Menej časté:	postihujú 1 až 10 používateľa z 1000
Zriedkavé:	postihujú 1 až 10 používateľa z 10000
Veľmi zriedkavé:	postihujú menej ako 1 používateľa z 10000
Neznáme:	Frekvencia sa z dostupných údajov nedá odhadnúť

Veľmi časté vedľajšie účinky

- horúčka
- reakcie fotosenzitivity
- vracanie, nevoľnosť
- zvieranie pažeráka (ezofágu), ťažkosti s prehĺtaním, ktoré môžu spôsobovať bolesť
- zápcha, dehydratácia

Časté vedľajšie účinky

- bolesť chrbta, bolesť v ramenách a nohách, bolesť spôsobená liečbou
- bolesť hlavy, pocit nervozity, pocit brnenia, problémy so spánkom
- zvieranie (kontrakcie) brucha, bolesť brucha, vracanie krvi
- poruchy pažeráka, akými sú vredy, podráždenie alebo zvieranie
- riedka stolica, tmavá smolovitá stolica, bolesť hrdla, čkanie, grganie
- tekutina v hrudníku, bolesť hrudníka, rýchle búchanie srdca, dýchavičnosť, triaška vyvolaná vysokou horúčkou, prechladnutie
- úbytok na váhe, nižší apetít, únava, strata chuti
- vredy na koži, vyrážka, svrbenie, vyrážky, zmena farby kože, škrabance, jazvy, neobvyklé tkanivo, hrbolce na koži, veľmi malé cysty na koži, suchá a krehká pokožka.

Menej časté vedľajšie účinky

- ťažkosti s dýchaním, zníženie hladiny kyslíka, dusenie, opuch dýchacích ciest, výskyt tekutiny v dýchacích cestách, dušnosť počas fyzickej aktivity, sípanie, vykašľavanie viac hlienov, upchatý nos
- infekcia pľúc, sínusitída
- bolesť na hrudi alebo srdcová slabosť, vysoký krvný tlak alebo nízky krvný tlak, nepríjemné pocity na hrudníku
- neštandardné výsledky krvných testov, včítane zvýšenia počtu bielych krviniek, nízkych hladín draslíka
- krvácanie, strata krvi, zvýšená tendencia k modrinám,
- nadmerný vývoj prsníkov u mužov, neschopnosť močiť, teplotná intolerancia, studený pot, nočné potením
- celkový opuch, celková bolesť, bolesť svalov aj kostí na hrudníku, stuhnuté kĺby, zápal päty
- triaška, nepokoj, závrat, znecitlivenie, návaly, pocit slabosti, pocit nevoľnosti.
- strata sluchu, zvonenie v ušiach, opuch očí, bolesť očí.
- vyrážka, začervenanie v mieste vpichu, hubové infekcie nechtov, kožné infekcie, pľuzgiere, svrbíaca koža, keloidná jazva, bolesť jaziev, chrasty, výskyt materských znamienok na koži, abnormálny rast vlasov

Frekvencia vedľajších účinkov nie je známa

- pľúcna infekcia
- nižší počet červených krviniek v krvi
- šedý zákal
- poškodenie čreva, neobvyklé prepojenie medzi dýchaciou a tráviacou trubicou
- alergická reakcia
- krvná zrazenina v cievach, upchatie krvných tepien, zápal žíl

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ PHOTOBARR

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

PhotoBarr nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na škatuli a injekčnej liekovke po EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po rozpustení sa roztok PhotoBarru má chrániť pred svetlom a okamžite (do 3 hodín) použiť. Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná 3 hodiny pri teplote 23°C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uchovávaní pri použití a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo PhotoBarr obsahuje

- Liečivo je porfimer sodný. Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mg porfimeru sodného. Po rozpustení každý ml roztoku obsahuje 2,5 mg porfimeru sodného.
- Ďalšie zložky sú kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá PhotoBarr a obsah balenia

PhotoBarr je červenohnedý prášok na injekčný roztok. Jedna jednorazová injekčná liekovka na balenie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PhotoBarr 75 mg prášok na injekčný roztok Porfimér sodný

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov

1. Čo je PhotoBarr a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete PhotoBarr
3. Ako používať PhotoBarr
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PhotoBarru
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE PHOTOBARR A NA ČO SA POUŽÍVA

PhotoBarr je svetlom aktivovaný liek, ktorý sa používa ako fotodynamická terapia (PDT). V kombinácii s nepáliacim, červeným laserovým svetlom sa PDT špeciálne zameriava a ničí abnormálne bunky.

PhotoBarr sa používa na odstránenie dysplázie vysokého stupňa (bunky s atypickými zmenami, ktoré zvyšujú riziko vzniku rakoviny) u pacientov s Barrettovým ezofágom.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE PHOTOBARR

Nepoužívajte PhotoBarr

- ak ste alergický (precitlivý) na porfimér sodný alebo iné porfyríny alebo niektorú z ďalších zložiek PhotoBarru (uvedené v časti 6, „Čo PhotoBarr obsahuje“)
- ak máte porfýriu
- ak máte otvor (fistulu) medzi pažerákom a dýchacími cestami
- keď máte varixy pažerákových žíl alebo narušenie iných hlavných krvných ciev
- ak máte vredy v pažeráku
- ak máte vážne problémy s pečeňou alebo obličkami

Buďte zvlášť opatrný pri používaní PhotoBarr

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa na Vás vzťahuje niečo z nasledujúceho:

- ak užívate aj iné lieky
- ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- ak sa v rodine vyskytli prípady šedého zákalu
- ak máte 75 rokov a viac
- ak máte, alebo ste mali srdcovú alebo pľúcnu chorobu.

PhotoBarr sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré iné lieky môžu zvyšovať riziko reakcií fotosenzitivity, napr. antibiotiká a/ alebo lieky pre diabetikov.

Používanie PhotoBarru s jedlom a nápojmi

Aplikácia laserového svetla vyvolá ťažkosti s prehĺtaním (bolesť, nevoľnosť a vracanie). Preto máte počas niekoľkých dní (v niektorých prípadoch až 4 týždne) prijímať len tekutú stravu. Ak sa jedenie alebo pitie stane nemožným, alebo ak stále vraciate, vráťte sa na kliniku, aby ste boli pod lekársym dohľadom.

Tehotenstvo a dojčenie

PhotoBarr sa má podávať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby PhotoBarrom a 90 dní po nej používať účinnú antikoncepciu.

Pred používaním PhotoBarru musíte prestať dojčiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neboli vykonané žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

Počas liečby svetlom možno dostanete niečo na upokojenie. V tom prípade sa musíte vyhnúť všetkým činnostiam, ktoré vyžadujú pozornosť, napr. vedeniu vozidla alebo obsluhovaní akéhokoľvek stroja.

3. AKO POUŽÍVAŤ PHOTOBARR

Ako funguje fotodynamická terapia (PDT)?

Jedna kúra PDT pozostáva z jednej injekcie PhotoBarru plus jednej alebo dvoch aplikácií laserového svetla.

Na zvýšenie miery odpovede možno budete potrebovať až tri kúry PDT, s odstupom najmenej 90 dní.

Injekcia PhotoBarru: Dostanete jednu intravenóznou injekciu PhotoBarr (2 mg na kg telesnej hmotnosti) 40 až 50 hodín pred liečbou laserovým svetlom.

Červenohnedý roztok sa pomaly (3 až 5 minút) vpichuje do žily.

Liečba laserovým svetlom: Lekár Vám aplikuje červené laserové svetlo (nejde o pálivý laser) na postihnutú oblasť pomocou endoskopu (zariadenie používané na pohľad dovnútra určitých častí tela). Možno vám budú aplikovať druhú liečbu laserovým svetlom 96-120 hodín po začiatkovej injekcii lieku PhotoBarr. Na upokojenie a proti bolesti dostanete sedatívum s lokálnym anestetikom.

Čo mám robiť, ak premeškám liečbu laserovým svetlom?

Na to, aby terapia fungovala, je potrebný aj liek, aj laserové svetlo. Ak si uvedomíte, že ste premeškali dohodnutý termín na liečbu laserom, okamžite o tom informujte svojho lekára. Ten rozhodne o tom, ako pokračovať v liečbe.

Ako predísť fotosenzitívnej reakcii

Reakcie fotosenzitivity sú veľmi častými vedľajšími účinkami lieku PhotoBarr (postihujú viac ako 2 používateľov z 3). Spočívajú hlavne z reakcií ako pri opálení, slabého začervenania na vystavenej koži, obvykle tvári a rukách. Počas **90 dní** po injekcii PhotoBarru musíte prijať preventívne opatrenia, aby ste zabránili vystaveniu kože a očí svetlu. Ak máte problémy s pečeňou, táto doba môže byť dlhšia.

Vzhľadom k tomu, že PhotoBarr je aktivovaný červenou zložkou svetla, prípravky na ochranu pred UV (ultrafialovým) svetlom Vás neochránia pred reakciami fotosenzitivity.

Priame slnečné svetlo:

Predtým, ako pôjdete na injekciu lieku PhotoBarr, skontrolujte, či doma máte vhodné okuliare a závesy, aby ste mohli byť mimo ostrého slnečného svetla. Ak vyjdete von cez deň (aj počas hmly alebo cesty automobilom), musíte prijať nasledujúce preventívne opatrenia:

- oblečte si košeľu s dlhými rukávami, nohavice, ponožky topánky, rukavice a klobúk so širokou strieškou, aby ste mali pokožku čo najviac chránenú
 - oči si chráňte tmavými slnečnými okuliarmi
- nezabudnite si na injekciu zobrať ochranný odev a slnečné okuliare, lebo budete fotosenzitívny hneď po podaní injekcie

Vnútoré svetlo:

Vyhňte sa priamej expozícii ostrému vnútornému svetlu, včítane zubárskeho osvetlenia, svetla v operačných sálach, v tesnej blízkosti nezatienených žiaroviek alebo neónového svetla.

Napriek tomu, ak chcete urýchliť prirodzený proces inaktivácie lieku vo svojom tele, je dobré vystaviť pokožku normálnym hladinám vnútorného osvetlenia. Nemusíte zostávať v zatemnenej miestnosti.

Kožný test fotosenzitivity

Asi 90 dní po injekcii PhotoBarr musíte otestovať fotosenzitivitu kože takto:

V papierovej taške vystrihnite otvor asi 5 cm a položte si ho na ruku alebo lakeť (nie na tvár).

Malú plochu kože vystavte 10 minút slnečnému svetlu.

Po jednom dni skontrolujte objavenie sa červených značiek, opuchu alebo pľuzgierov.

- ak sa na vystavenej ploche neobjaví nič z tohto, môžete sa postupne vracáť k svojim bežným vonkajším aktivitám, pričom vystavenie sa slnku okolo poludnia obmedzte.
- ak niektorý z týchto znakov objavíte, potom sa naďalej chráňte pred ostrým svetlom ešte 2 týždne a potom kožný test zopakujte.

Ak idete na dovolenku niekde, kde je silné slnko, nezabudnite si kožný test zopakovať najmä vtedy, ak niektoré plochy kože neboli slnku vystavené od liečby liekom PhotoBarr.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, môže mať PhotoBarr vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Všetci pacienti, ktorí dostanú PhotoBarr, budú fotosenzitívni (citliví na svetlo) a musia dodržiavať určité opatrenia, aby sa vyhli priamemu slnečnému svetlu a jasnému svetlu v interiéri (pozri vyššie *Ako predísť fotosenzitívnej reakcii*).

Povedzte svojmu lekárovi **okamžite**:

- ak zistíte zmenu zraku. Musíte navštíviť očnému lekárovi.
- Ak sa Vám vôbec nedá prehĺtať, alebo sa vyskytne opakované vracanie

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitými frekvenciami, ktoré sú definované takto:

Veľmi časté:	postihujú viac ako 1 používateľa z 10
Časté:	postihujú 1 až 10 používateľa zo 100
Menej časté:	postihujú 1 až 10 používateľa z 1000
Zriedkavé:	postihujú 1 až 10 používateľa z 10000
Veľmi zriedkavé:	postihujú menej ako 1 používateľa z 10000
Neznáme:	Frekvencia sa z dostupných údajov nedá odhadnúť

Veľmi časté vedľajšie účinky

- horúčka
- reakcie fotosenzitivity
- vracanie, nevoľnosť
- zvieranie pažeráka (ezofágu), ťažkosti s prehĺtaním, ktoré môžu spôsobovať bolesť
- zápcha, dehydratácia

Časté vedľajšie účinky

- bolesť chrbta, bolesť v ramenách a nohách, bolesť spôsobená liečbou
- bolesť hlavy, pocit nervozity, pocit brnenia, problémy so spánkom
- zvieranie (kontrakcie) brucha, , bolesť brucha, vracanie krvi
- poruchy pažeráka, akými sú vredy, podráždenie alebo zvieranie
- riedka stolica, tmavá smolovitá stolica, bolesť hrdla, čkanie, grganie
- tekutina v hrudníku, bolesť hrudníka, rýchle búchanie srdca, dýchavičnosť, triaška vyvolaná vysokou horúčkou, prechladnutie
- úbytok na váhe, nižší apetít, únava, strata chuti
- vredy na koži, vyrážka, svrbenie, vyrážky, zmena farby kože, škrabance, jazvy, neobvyklé tkanivo, hrbolce na koži, veľmi malé cysty na koži, suchá a krehká pokožka.

Menej časté vedľajšie účinky

- ťažkosti s dýchaním, zníženie hladiny kyslíka, dusenie, opuch dýchacích ciest, výskyt tekutiny v dýchacích cestách, dušnosť počas fyzickej aktivity, sípanie, vykašľavanie viac hlienov, upchatý nos
- infekcia pľúc, sínusitída
- bolesť na hrudi alebo srdcová slabosť, vysoký krvný tlak alebo nízky krvný tlak, nepríjemné pocity na hrudníku
- neštandardné výsledky krvných testov, včítane zvýšenia počtu bielych krviniek, nízkych hladín draslíka
- krvácanie, strata krvi, zvýšená tendencia k modrinám,
- nadmerný vývoj prsníkov u mužov, neschopnosť močiť, teplotná intolerancia, studený pot, nočné potenie
- celkový opuch, celková bolesť, bolesť svalov a kostí na hrudníku, stuhnuté kĺby, zápal päty
- triaška, nepokoj, závrat, znecitlivenie, návaly, pocit slabosti, pocit nevoľnosti.
- strata sluchu, zvonenie v ušiach, opuch očí, bolesť očí.
- vyrážka, začervenanie v mieste vpichu, hubové infekcie nechtov, kožné infekcie, pľuzgiere, svrbiaca koža, keloidná jazva, bolesť jaziev, chrasty, výskyt materských znamienok na koži, abnormálny rast vlasov

Frekvencia vedľajších účinkov nie je známa

- pľúcna infekcia
- nižší počet červených krviniek v krvi
- šedý zákal
- poškodenie čreva, neobvyklé prepojenie medzi dýchaciou a tráviacou trubicou
- alergická reakcia
- krvná zrazenina v cievach, upchatie krvných tepien, zápal žíl

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ PHOTOBARR

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

PhotoBarr nepoužívajte po dátume exspirácie uvedenom na škatuli a injekčnej liekovke po EXP.

Po rozpustení sa roztok PhotoBarru má chrániť pred svetlom a okamžite (do 3 hodín) použiť.

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná 3 hodiny pri teplote 23°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uchovávaní pri použití a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

- Liečivo je porfimer sodný. Každá injekčná liekovka obsahuje 75 mg porfimeru sodného.
- Ďalšie zložky sú kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá PhotoBarr a obsah balenia

PhotoBarr je červenohnedý prášok na injekčný roztok.

Jedna jednorazová injekčná liekovka na balenie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.