

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФОТОЛОН**Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Фотолон**МНН или группировочное наименование:** Хлорин Е6**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.**Состав**

Состав на один флакон:

действующее вещество: тринатриевая соль Хлорина Е₆ (в пересчете на Хлорин Е₆) - 25 мг, 50 мг, 100 мг; *вспомогательные вещества:* повидон К-17, натрия гидроксид.**Описание:** пористая масса зеленовато-черного цвета. Допускается фиолетовый оттенок.**Фармакотерапевтическая группа:** Фотосенсибилизирующее средство.**Код АТХ:** L01XD.**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Фотолон избирательно накапливается в доброкачественных и злокачественных новообразованиях различного генеза и локализации, других активно пролиферирующих тканях (в том числе, преимущественно характеризующихся неоваскуляризацией), а также - в клетках микроорганизмов, и при локальном воздействии монохроматического света с длиной волны 660-670 нм обеспечивает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к повреждению клеток и/или тканей. Фотолон является высокоинформативным диагностическим средством для спектрофлуоресцентных исследований.

Фармакокинетика

Отдельных дорегистрационных исследований фармакокинетики ЛС в крови человека (в рамках клинических испытаний) не проводилось. Основные фармакокинетические параметры ЛС Фотолон при однократном внутривенном введении были установлены в опытах на лабораторных животных в ходе доклинического изучения лекарственного средства. В дальнейшем, параметры фармакокинетики Фотолон у человека были подтверждены накопленными результатами спектрофлуоресцентных исследований и клиническими наблюдениями.

При однократном внутривенном введении в рекомендованных терапевтических дозах, максимальные количества препарата в опухоли регистрируются через 3-4 часа с момента

введения, затем концентрация активного вещества (хлорина E₆) в опухолевой ткани медленно снижается. В клетках эндотелия сосудов максимальные количества препарата обнаруживаются через 10-15 мин после начала инфузии.

Фотолон проникает через гистогематические барьеры, обнаруживается в тимусе, коже, головном и костном мозге, селезенке, яичниках, надпочечниках, сердце, поджелудочной железе, желудке, почках, печени, легких.

Выведение препарата из тканей большинства внутренних органов происходит в течение 24 часов после введения. В коже и в подкожной клетчатке Фотолон может удерживаться до 48-60 часов. Основная часть введенной в организм дозы экскретируется в неизменном виде с мочой, оставшаяся часть - с каловыми массами.

Показания к применению

Фотодинамическая терапия в онкологии:

- рак кожи (базальноклеточный, плоскоклеточный);
- меланома, внутрикожные и подкожные метастазы меланомы;
- рак молочной железы, внутрикожные и подкожные метастазы рака молочной железы;
- рак слизистых оболочек, в т.ч. полых органов (вульвы, шейки матки (в т.ч. цервикальные интраэпителиальные неоплазии I-III ст.), пищевода, прямой кишки).

Флуоресцентная диагностика патологически измененных участков кожи и слизистых оболочек.

Фотодинамическая терапия в офтальмологии:

- субретинальные неоваскулярные мембраны при центральной инволюционной хориоретинальной дистрофии и миопической макулопатии.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому компоненту препарата, выраженная почечная или печеночная недостаточность, заболевания сердечнососудистой системы в стадии декомпенсации, порфирия, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Раствор Фотолонa готовят *ex tempore*. Препарат применяют внутривенно в диапазоне доз от 1,0 до 3,0 мг/кг массы тела больного, в зависимости от нозологической формы, локализации и распространенности патологического процесса. Рассчитанную дозу растворяют в 200 мл физиологического раствора и инфузируют внутривенно капельно в течение 30 минут.

■ Фотодинамическая терапия рака кожи (базальноклеточный, плоскоклеточный).

Фотолон применяют в дозах 0,8-2,0 мг/кг в зависимости от клинической и морфологической картины, размеров опухоли и степени инфильтрации окружающих тканей. Облучение проводят за один сеанс, с одного или нескольких полей диаметром 2,0-3,0 см, в зависимости от размеров опухоли. Световая доза составляет 100-600 Дж/см². Для первичных поверхностно-стеющих образований, а так же опухолей, локализованных параорбитально, световая доза составляет 100-200 Дж/см²; для первичных экзофитных и инфильтративно-язвенных базалиом - 250-300 Дж/см², а при лечении плоскоклеточного рака кожи, рецидивов рака после хирургического и лучевого лечения, доза лазерного воздействия составляет 300-600 Дж/см². Время облучения Т (с) определяется путем деления заданной величины световой дозы (Дж/см²), которую необходимо подвести к опухоли, на рассчитанную плотность мощности: $T = E/P_s$. Плотность мощности (P_s , Вт/см²) рассчитывается путем деления величины мощности на выходе световода (P_v , Вт) на площадь облучения (S , см²): $P_s = P_v/S$. При проведении ФДТ обычно используется плотность мощности светового излучения 200-400 мВт/см².

● Фотодинамическая терапия меланомы, внутрикожных и подкожных метастазов меланомы, рака молочной железы и внутрикожных и подкожных метастазов рака молочной железы.

Фотолон применяют в дозах 1,0-2,0 мг/кг. Интрадермальные метастатические очаги до 1,0 см в диаметре облучают дистанционно полипозиционным способом с перекрытием полей облучения на 0,3-0,4 см и, при необходимости, с формированием дополнительного поля в центре образования. Световая доза подводится перпендикулярно поверхности опухоли с плотностью мощности 300-500 мВт/см². При этом используется максимальная доза облучения 600 Дж/см², а при недостаточно выраженных признаках геморрагического некроза доза может быть увеличена до 900-1200 Дж/см².

При субдермальном расположении метастатических очагов для усиления повреждающего эффекта через 3 часа после внутривенного введения препарата Фотолон в дозе 1,0-2,0 мг/кг проводится контактное очаговое облучение с использованием световодов с контактными макролинзами диаметром 0,5 и 1,0 см по периферии образования с захватом здоровых тканей на 0,5-1,0 см. При этом поля формируются в виде «лепестков ромашки» числом от 5 до 8, в зависимости от диаметра очага с перекрытием соседних полей на 0,3-0,4 см. Облучение центральной части очага во время этого сеанса не проводится. Плотность энергии должна составлять 300-600 Дж/см², при плотности мощности 300-500 мВт/см². На 2-е сутки после облучения периферии опухоли проводится дополнительное введение 1,0% раствора Фотолон интратуморально в

объеме 0,3-0,5 мл в зависимости от объема очага. Раствор фотосенсибилизатора (ФС) вводится медленно после обработки поверхности опухоли 70% этиловым спиртом. После этого проводится контактное очаговое облучение центральной части очага 1-3 полями диаметром 1,0 см с перекрытием на 0,3-0,4 см, с плотностью мощности 200-300 мВт/см² и плотностью энергии 200-300 Дж/см².

- Фотодинамическая терапия рака вульвы.

Пациенткам вводится ФС Фотолон внутривенно капельно из расчета 0,8-1,5 мг/кг веса. В виду особой чувствительности зоны вульварного кольца с целью купирования болевого синдрома сеанс ФДТ проводится под эпидуральной анестезией. Катетеризация эпидурального пространства производится на уровне III-IV поясничных позвонков. По показаниям дополнительно назначаются наркотические анальгетики. Сеанс локального облучения опухоли проводится через 3 часа после введения Фотолона при длине волны 662-670 нм с плотностью мощности 200-400 мВт/см² с помощью световодов с микролинзой. К опухолям подводится световая энергия от 200-300 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей, в зависимости от клинической и морфологической формы, глубины инфильтрации опухолевого процесса. При лечении дистрофии вульвы достаточно подведения световой дозы 40-50 Дж/см². Во время проведения сеанса облучения обязательно проводится тщательная защита светонепроницаемыми материалами областей мочеиспускательного канала и ануса (если они не вовлечены в патологический процесс), т.к. лазерный свет может спровоцировать развитие отека и, соответственно, нарушать физиологические функции этих органов.

После сеанса ФДТ производится обработка поверхности вульвы синтазоновой мазью и другими противовоспалительными препаратами в течение нескольких дней с наложением компрессов с 5% раствором диметилсульфоксида.

Целесообразно использовать ФДТ в качестве самостоятельного метода лечения при раке вульвы TisN0M0 (преинвазивная карцинома). При стадиях I (T1N0M0), II (T2N0M0) и III (T1-3N0M0) ФДТ должна проводиться строго индивидуально в комбинации с иными методами лечения (хирургическими и/или лучевыми методами), поскольку в данных ситуациях необходимо воздействие не только на визуализируемый опухолевый очаг, но и на зоны регионального распространения. При стадии IV (T1-4N0-2M0-1) ФДТ может применяться для паллиативного и симптоматического лечения.

- Фотодинамическая терапия рака шейки матки (в т.ч. цервикальных интраэпителиальных неоплазий I-III ст.).

Препарат применяют в дозах 2,0-2,5 мг/кг. Сеанс локального облучения проводят через 3-4 часа после введения. Доза светового облучения 100 Дж/см² при плотности мощности

не более $0,2 \text{ Вт/см}^2$. Облучение проводят в 2 этапа. Вначале осуществляют поверхностное облучение влагалищной части шейки матки с применением оптоволоконного катетера с микролинзой, обладающего гомогенным распределением излучения по световому пятну. Количество и размер полей облучения определяют в зависимости от объема и формы пораженной области. В случае если размер области дисплазии не превышает в любом измерении 3 см, облучение влагалищной части шейки матки осуществляется одним полем диаметром до 4 см. При этом границы поля лазерного облучения должны покрывать область дисплазии с запасом минимум 0,5 см. Если размеры зоны дисплазии превышают 3 см, облучение поверхности шейки матки осуществляют четырьмя полями диаметром 2–3 см так, чтобы обеспечить равномерное облучение всей поверхности шейки матки, с обязательным перекрыванием края каждого предыдущего поля облучения. Превышать плотность мощности не рекомендуется.

Допускается выполнение дополнительного облучения вызывающих сомнение областей в дозе 50 Дж/см^2 . На втором этапе осуществляют внутриволокнистое облучение цервикального канала по всей его длине с помощью катетера с цилиндрическим диффузором. Энергия облучения цервикального канала составляет 100 Дж на 1 см длины диффузора. Мощность лазерного излучения устанавливают из расчета не более $0,17 \text{ Вт}$ на 1 см длины диффузора. В некоторых случаях возможны жалобы пациенток на сильные тянущие боли в низу живота, тошноту, позывы к рвоте. В таких случаях допускается снижение мощности лазерного излучения в два раза (до $0,08 \text{ Вт/см}$ длины диффузора) при соответственном увеличении в два раза времени облучения.

- Фотодинамическая терапия рака пищевода, прямой кишки.

Фотолон применяют в дозе $2,5 \text{ мг/кг}$. Сеанс лазерного облучения проводят через 3–4 часа после введения препарата при длине волны 662–670 нм с плотностью мощности $200\text{--}350 \text{ мВт/см}^2$ с помощью оптических световодов с микролинзой. К опухолям подводится световая энергия от 150 до 300 Дж/см^2 в зависимости от клинической и морфологической картины, глубины и степени инфильтрации опухоли.

- Флуоресцентная диагностика патологически измененных участков кожи и слизистых оболочек.

Препарат применяют в дозе $2,0\text{--}2,5 \text{ мг/кг}$ массы тела больного. Процедура проводится с помощью технических комплексов LESA-01-BIOSPEC, LESA-06-BIOSPEC, LESA-07-BIOSPEC (Biospec, Россия) или любых других устройств подобного рода, где в качестве источника излучения, возбуждающего флуоресценцию фотосенсибилизатора, используется излучение He-Ne лазера (630–633 нм). Исследования проводятся под прямым углом к объекту, при легком касании торцом оптоволоконного световода ткани.

Полученные путем точечных измерений спектры тканей центра и периферии патологически измененного участка, а также визуально здоровых участков кожи/слизистой анализируются по форме, величине и амплитуде сигнала, определяется площадь интенсивности флюоресценции (S2) и площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S1), а также их отношение (S2/S1). По отношению показателей S2/S1 оценивается уровень флуоресценции различных участков кожи/слизистой (например, центр и периферия опухоли, здоровая кожа), что позволяет определить накопление препарата в тканях и распространение патологического процесса.

Дополнительно проводится визуализация всей области поражения. Для этой диагностической процедуры используется матричный светодиодный облучатель (длина волны 665 нм, мощность излучения 40 мВт/см²) со встроенной видеокамерой – «Камин-видео-3», (производства «Biospec», Россия) или любое другое устройство с видеокамерой, где в качестве источника излучения используется лазер с длиной волны 660 нм и мощностью 50-100 мВт. Контроль изображения и границ опухолевого процесса осуществляется во флуоресцентном и рассеянном свете в технике сканирования, в том числе и поиск новых областей с интенсивной флуоресценцией (визуально не наблюдаемых патологических очагов).

■ Кольпоскопические исследования с флуоресцентной диагностикой.

Оценку формы и размера пораженной области проводят с использованием специализированного аппаратного комплекса для визуализации флуоресценции шейки матки, включающего в себя кольпоскоп, компьютер с устройством для видеозахвата и специализированное программное обеспечение. Кольпоскоп должен быть оснащен видеоадаптером, цветной видеокамерой для регистрации изображения в белом свете, высокочувствительной видеокамерой для регистрации флуоресцентных изображений и светодиодным источником возбуждения флуоресценции. Фотолон вводят в дозе 2,0-2,5 мг/кг внутривенно, капельно за 30 минут до проведения исследования. Анализ флуоресцентных видеоизображений осуществляется их сравнением с видеоизображениями, полученными цветной камерой в белом свете. Зоны поражения, как правило, имеют более высокую интенсивность флуоресценции, чем здоровые ткани.

● Фотодинамическая терапия субретинальных неоваскулярных мембран при центральной инволюционной хориоретинальной дистрофии и миопической макулопатии.

Препарат применяют в дозе 6-8 мг/м² поверхности тела больного. Рассчитанную дозу растворяют в соответствующем объеме 0,9% раствора хлорида натрия до конечной концентрации 2 мг/мл (к содержимому флакона с 25 мг Фотолон прибавляют 12,5 мл

растворителя; к содержимому флакона, содержащего 50 мг Фотолон, прибавляют 25 мл растворителя; к содержимому флакона, содержащего 100 мг Фотолон, прибавляют 50 мл растворителя). Дозе Фотолон 10,6 мг соответствует 5,3 мл раствора; дозе 14,4 мг – 7,2 мл раствора. Затем доводят объем раствора 0,9% раствором хлорида натрия до 30 мл. Полученный раствор Фотолон вводят внутривенно со скоростью 3 мл/мин с использованием шприцевого программируемого дозатора. Одновременно с началом инфузии включают таймер. Длительность введения равняется 10 мин. Лазерное облучение проводят через 10-15 мин после начала введения препарата (но не позднее 20 мин). Интенсивность оптического излучения 600 мВт/см². Доза облучения 50 Дж/см². Для достижения необходимой дозы облучения при соблюдении названных параметров облучения требуется около 83 сек.

Побочное действие

Информация о характере и частоте возможных нежелательных реакций основана на результатах проведенных дорегистрационных и пострегистративных клинических исследований, а также на имеющихся литературных данных как в отношении лекарственного средства Фотолон, так и в отношении других фотосенсибилизаторов на основе хлорина Е₆ и его производных. Как правило, абсолютное большинство известных нежелательных реакций связано с фотодинамическим воздействием как таковым и не должно рассматриваться только в контексте введения ЛС.

Со стороны нервной системы и органов чувств: чувство жжения и боли в зоне облучения (различной интенсивности, купируются применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); в отдельных случаях (например, гинекологические вмешательства) может потребоваться введение наркотических анальгетиков и/или седативных препаратов); очень редко - снижение остроты зрения, дефекты поля зрения, слезотечение, субретинальное кровоизлияние, кровоизлияние в стекловидное тело.

Со стороны мочевыделительной системы: изменение цвета мочи (безопасно, обусловлено выведением хлорина Е₆ с мочой и не должно быть ошибочно принято за патологическое состояние).

Со стороны пищеварительной системы: на фоне сеансов ФДТ у ряда пациенток с гинекологической патологией (ЦИН, опухоли вульвы) отмечались выраженные тошнота и рвота, как во время, так и после завершения лечения.

Со стороны дыхательной системы: на фоне ФДТ центрального рака легкого возможно развитие эндобронхита и пневмонии (требуется назначение антибиотиков широкого спектра действия).

Со стороны сердечнососудистой системы: редко - сердцебиение, тахикардия; повышение

артериального давления у больных с сопутствующими заболеваниями сердечнососудистой системы.

Лабораторные показатели: редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия; редко – увеличение количества нейтрофилов, лейкоцитоз, кратковременное повышение СОЭ непосредственно после процедуры ФДТ.

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: очень часто – повышенная фотосенсибилизация в течение первых 24-72 часов после введения ЛС (пациенты должны соблюдать специальный световой режим в течение 3 суток после лечения); редко - аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница); гиперемия кожи, гемостаз в зоне облучения; отек открытых поверхностей тела (без пигментации).

Передозировка

Симптомы: одышка, тахикардия, повышение артериального давления, возбуждение, сменяющееся угнетением, гипотермия. При проведении сеанса фотодинамической терапии с Фотолоном при лечении офтальмологической патологии возможна передозировка препаратом, а также превышение дозы облучения. В этих случаях возможны осложнения, связанные с неселективным влиянием фотосенсибилизатора на сосуды сетчатки, в числе которых: отсутствие перфузии нормальных сосудов (капилляров) сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, субретинальные и интратретинальные кровотечения, усиление фиброза, резкое снижение остроты зрения в течение 7 дней после ФДТ, которое может быть длительно сохраняющимся.

Лечение: симптоматическая терапия (специфического антидота нет).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Возможно совместное применение с анальгезирующими средствами. Не рекомендуется использование местной (инфильтрационной) анестезии. Фотолон не должен применяться одновременно с другими средствами с известной фотосенсибилизирующей (антибиотики тетрациклинового и фторхинолонового рядов, сульфонамиды, производные фенотиазина, производные сульфонилмочевины (глибенкламид, тиазидные диуретики, гризеофульвин) или фотопротекторной активностью (меланин, различные косметические средства, если это не требуется методикой лечения)). Не следует применять Фотолон одновременно с лекарственными средствами, которые могут ослабить эффективность проводимого лечения (бета-каротин, этанол, маннит). Исключается одновременное применение препаратов с известным повреждающим действием в отношении печени, а также тех, которые могут повлиять на метаболизм хлорина и пролонгировать системную фототоксичность (ингибиторы и индукторы CYP3A4 – циметидин, кетоконазол, интраконазол, эритромицин, саквинамир, ритонавир, рифампицин; препараты снижающие экскреторную функцию почек).

Особые указания

Фотолон характеризуется слабо выраженной системной фототоксичностью и быстрым выведением из организма. Тем не менее, начиная с первого дня применения Фотолон и в течение последующих 3 (трех) суток открытые поверхности тела следует обрабатывать фотозащитным кремом, а также соблюдать специальный световой режим. Введение препарата следует проводить в затемненном помещении. В период лечения необходимо избегать прямого солнечного и ультрафиолетового излучения. Пациент должен быть проинструктирован о необходимости на время ограничить воздействие прямого и рассеянного солнечного света, просмотр телевизора и т.д.

Проведение сеансов ФДТ с препаратом Фотолон у пациентов с порфирией противопоказано.

Облучение лазером производится методом кругового поля или с использованием фигурных масок из светонепроницаемого материала. Обязательно производится защита окружающих здоровых тканей с использованием экранов из светонепроницаемых материалов. Облучение опухолей, расположенных параорбитально, проводится аккуратно с использованием специальных приспособлений для защиты глазного яблока от повреждающего действия лазерного света. После ФДТ параорбитальной области, для уменьшения отека и защиты окружающих тканей возможно местное применение кортикостероидных препаратов (в форме глазных капель), а также НПВП.

При лечении новообразований кожи и слизистых, как правило, на 7-10 сутки после сеанса ФДТ в зоне воздействия формируется плотный струп, спаянный с подлежащими тканями. Некротические струпы самостоятельно отторгаются на 30-60 суток, иногда необходимо иссечение некротических корок, т.к. длительно существующие струпы поддерживают воспалительный процесс. Для ускорения роста грануляционной ткани и усиления эпителизации раневого дефекта используются мазевые препараты, обладающие противовоспалительными и репаративными свойствами. В некоторых ситуациях для размягчения и более быстрого отторжения струпа применяются ферментные препараты. Заживление ран происходит с хорошим функциональным и косметическим эффектом в течение 30-60 суток после ФДТ.

Во время сеансов ФДТ у больных часто отмечаются жжение и боли в зоне облучения различной степени интенсивности. Для купирования болевого синдрома используются наркотические и ненаркотические анальгетики, НПВП в сочетании с седативными средствами в обычных терапевтических дозах. Болевые ощущения у больных могут сохраняться до 3 – 5 суток после ФДТ.

При лечении рака легкого через 3 – 7 суток после ФДТ целесообразно проводить

бронхоскопию для оценки степени повреждения опухоли и определения необходимости удаления некротических фрагментов, санации трахеобронхиального дерева.

При лечении заболеваний вульвы целесообразно производить обработку поверхности вульвы синтазоновой мазью и другими противовоспалительными препаратами в течение нескольких дней с наложением компрессов с 5% раствором диметилсульфоксида.

ФДТ при псориазе возможно использовать как в виде монотерапии, так и в сочетании с классическими медикаментозными методами лечения. Возможно проведение лечения в амбулаторных условиях.

У пациентов с легкой и умеренной почечной / печеночной недостаточностью, а также у пожилых пациентов коррекция указанных выше режимов дозирования не требуется. Проведение сеансов ФДТ с Фотолоном противопоказано у больных с тяжелой почечной / печеночной недостаточностью в стадии декомпенсации.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечнососудистой системы при проведении сеансов ФДТ с препаратом Фотолон возможно повышение артериального давления, сердцебиение, тахикардия. При необходимости показана симптоматическая терапия.

Применение препарата у пациентов с заболеваниями сердечнососудистой системы в стадии декомпенсации противопоказано.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 25 мг, 50 мг, 100 мг.

По 25 мг, 50 мг, 100 мг действующего вещества во флаконах из стекла I, II гидролитического класса вместимостью 20 мл, 50 мл, 100 мл, соответственно.

Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия транспортирования

В защищенном от света месте при температуре не выше 8°C. Допускается транспортирование при температуре не выше 25°C в течение не более 7 суток (однократно).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 8°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.



120080

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

Адрес места производства:

Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30.

Заместитель генерального директора
по качеству
РУП «Белмедпрепараты»



М. В. Бесполова

