

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PhotoBarr 15 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 15 mg natriumporfimer. Efter rekonstitution indeholder én ml opløsning 2,5 mg natriumporfimer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Et mørkerødt eller rødbrunt, frysetørret pulver eller kage.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fotodynamisk terapi (PDT) med PhotoBarr er indiceret til fjernelse af højt differentieret dysplasi (HGD) hos patienter med Barretts øsofagus (BO).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Fotodynamisk terapi med PhotoBarr må kun udføres af, eller under supervision af, en læge med erfaring i endoskopiske laserprocedurer. Lægemidlet må kun administreres, når udstyr til og personale med erfaring i at evaluere og behandle anafylaksi er umiddelbart tilgængeligt.

Dosering

Den anbefalede dosis PhotoBarr er 2 mg/kg legemsvægt.

Rekonstitueret PhotoBarr-opløsning (ml) = $\frac{\text{patientens vægt (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{patientens vægt}$

Efter rekonstitution er PhotoBarr en mørkerød eller rødbrun, uigennemsigtig opløsning.

Der bør kun anvendes en opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning.

Fotodynamisk terapi med PhotoBarr er en tottrinsproces, der kræver administration af både lægemiddel og lys. En PDT-kur består af én injektion plus én eller to lysbestrålinger.

Hvis HGD persisterer, kan yderligere behandlingskure (indtil maksimalt tre kure) gives (adskilt af minimalt 90 dage) for at øge responsfrekvensen. Dette må afvejes over for den øgede frekvens af strikturdannelse (se pkt. 4.8 og pkt. 5.1).

Indgivelsesmåde

For vejledning i rekonstitution før administration henvises til pkt. 6.6.

Læger skal uddannes i brugen af PDT. Det første trin i PDT er en langsom intravenøs injektion af PhotoBarr. Det andet terapittrin er belysning med laserlys 40-50 timer efter injektionen med PhotoBarr. Patienterne kan modtage en ny laserlysbestråling 96-120 timer efter administration.

PhotoBarr skal administreres som en enkelt, langsom, intravenøs injektion over 3 til 5 minutter. Hvis det ved et uheld injiceres paravenøst, kan der komme beskadigelse af paravenøst væv. Der skal derfor udvises omhu for at undgå ekstravasation på injektionsstedet. Hvis der forekommer ekstravasation, skal området beskyttes mod lys i mindst 90 dage. Der er ingen kendte fordele ved at injicere ekstravasationsstedet med en anden substans.

Cirka 40-50 timer efter administration af PhotoBarr skal der afgives lys ved hjælp af en fiberoptik-diffusor ledt gennem den centrale kanal af en centreringsballon. Valget af fiberoptik/ballonspreder-kombinationen vil afhænge af længden af øsofagus, der skal behandles (Tabel 1).

Tabel 1. Fiberoptik-diffusor/ballon kombination^a

Behandlet Barretts mucosa længde (cm)	Fiberoptik-diffusor størrelse (cm)	Ballonvindue størrelse (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Når det er muligt, skal det BO-segment, der er valgt til behandling, indbefatte normale vævskanter på nogle få millimeter i proksimale og distale ende.

Lysdoser

Fotoaktivering kontrolleres af den totale afgivne lysmængde. Målet er at eksponere og behandle alle områder af HGD og hele længden af BO. Den administrerede lysdosis vil være 130 Joules/cm (J/cm) af diffusorlængden ved hjælp af en centreringsballon. Baseret på prækliniske studier strækker acceptabel lysintensitet for ballon/diffusor kombination sig fra 175 til 270 mW/cm fra diffusoren.

Til beregning af lysdosis gælder følgende specifikke ligning for lysdosimetri for alle fiberoptik-diffusorer:

$$\text{Lysdosis (J/cm)} = \frac{\text{effekt-output fra diffusor (W)} \times \text{behandlingstid (sek)}}{\text{diffusorlængde (cm)}}$$

Tabel 2 leverer de indstillinger, der skal bruges for at levere dosen på den korteste tid (lysintensitet på 270 mW/cm). En anden mulighed (lysintensitet på 200 mW/cm) har også været inddraget, hvor det var nødvendigt at tilpasse sig lasere med en total kapacitet, der ikke overstiger 2,5 W.

Tabel 2. Nødvendige fiberoptik effekt-output og behandlingstider til levering af 130 J/cm af diffusorlængde ved hjælp af centreringsballonen

Ballonvindue længde (cm)	Diffusorlængde (cm)	Lysintensitet (mW/cm)	Nødvendigt effekt-output fra diffusor ^a (W)	Behandlingstid (sek)	Behandlingstid (min:sek)
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 Målt ved at nedsænke diffusoren i kuvetten i effektmåleren og langsomt øge lasereffekten. Bemærk: Ikke mere end 1,5 gange det nødvendige diffusoreffekt-output bør være nødvendigt fra laseren. Hvis der kræves mere end dette, skal systemet kontrolleres.

Korte fiberoptik-diffusorer ($\leq 2,5$ cm) skal bruges til at forbehandle noduli med 50 J/cm diffusorlængde inden regulær ballonbehandling i den første laserlyssession eller til genbehandling af "oversprings" områder efter den første lyssession. Til denne behandling bruges fiberoptik-diffusoren uden en ballon, og der skal anvendes en lysintensitet på 400 mW/cm. Tabel 3 anfører passende fiberoptik-effektoutputs og behandlingstider ved anvendelse af 400 mW/cm.

Tabel 3. Korte fiberoptik-diffusorer til anvendelse uden en centreringsballon til levering af 50 J/cm diffusorlængde ved en lysintensitet på 400 mW/cm

Diffusor-længde (cm)	Nødvendigt effekt-output fra diffusor ^a (W)	Behandlingstid (sek)	Behandlingstid (min:sek)
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

^aMålt ved at nedsænke diffusoren i kuvetten i effektmåleren og langsomt øge lasereffekten. Bemærk: Ikke mere end 1,5 gange det nødvendige diffusoreffekt-output skal være påkrævet fra laseren. Hvis der kræves mere end dette, skal systemet kontrolleres.

Første lysbehandling

Maksimalt 7 cm af Barretts mucosa behandles ved den første lyssession ved hjælp af en centreringsballon og fiberoptik-diffusor af passende størrelse (Tabel 1). Når det er muligt, skal det segment, der er valgt til den første lysbehandling, omfatte alle områderne med HGD. Ligeledes skal det BO-segment, der er valgt til de første lysbehandlinger, omfatte normal vævskant på nogle få millimeter i proximale og distale ende. Noduli skal forbehandles ved en lysdosis på 50 J/cm af diffusorlængde med en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptik-diffusor placeret direkte mod noduli fulgt af anvendelse af standardballon som ovenfor beskrevet.

Gentagen lysbehandling

En ny behandling med laserlys kan gives mod et tidligere behandlet segment, der fremviser et 'oversprings' område, (dvs. et område, der ikke viser tilstrækkelig mucosa-respons) ved hjælp af en kort, $\leq 2,5$ cm, fiberoptik-diffusor ved lysdosis på 50 J/cm af diffusorlængden (se Tabel 3). Behandlingsregimenet er opsummeret i Tabel 4. Patienter med BO > 7 cm skal have den resterende ubehandlede længde af Barretts epitel behandlet med en ny PDT-kur mindst 90 dage senere.

Tabel 4. Højt differentieret dysplasi i Barretts øsofagus på ≤ 7 cm

Procedure	Undersøgesdag	Lysbehandlingsudstyr	Hensigt med behandling
PhotoBarr injektion	Dag 1	Ikke anvendelig	Optagelse af fotoantistof
Laserlysbehandling	Dag 3 ^a	3, 5 eller 7 cm ballon (130 J/cm)	Fotoaktivering
Laserlysbehandling	Dag 5	Kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptik-diffusor (50 J/cm)	Behandling af "oversprings" områder alene

^aDiskrete noduli vil modtage en initial lysbehandling på 50 J/cm (ved hjælp af kort diffusor) inden behandlingen med ballonlys.

Patienterne kan modtage en ny PDT-kur efter mindst 90 dages forløb efter den initiale behandling; der bør gives indtil tre PDT-kure (med et mellemrum på mindst 90 dage mellem hver injektion) til et tidligere behandlet segment, der stadig frembyder HGD eller til et nyt segment, hvis det initiale Barretts segment var >7 cm langt. Både residuale og nye segmenter kan behandles i samme lyssession(er), hvis den totale længde af de segmenter, der behandles med kombinationen ballon/diffusor ikke overstiger 7 cm. I tilfælde af et tidligere behandlet øsofagussegment kan den efterfølgende PDT-kur vente i yderligere 1-2 måneder, hvis det ikke er tilstrækkeligt ophelet og/eller histologisk vurdering af biopsierne ikke er klar.

Særlig omhu med at sikre præcis dosering af PhotoBarr og/eller lysdosis er afgørende, eftersom fejlregning af enten medicinsk produkt eller lysdosis kan føre til en mindre effektiv behandling eller

have en skadelig effekt på patienten. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr bør gives af læger, der er uddannet i endoskopisk brug af PDT og kun på afdelinger, der er korrekt udstyret til proceduren.

Særlige populationer

Børn og unge

PhotoBarr bør ikke anvendes til børn under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Dosisændring baseret på alder er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Indflydelsen af nyrepåvirkning på eksposition for natriumporfimer er ikke evalueret (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Indflydelsen af leverpåvirkning på eksposition for natriumporfimer er ikke evalueret (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre porfyriner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Porfyri.

Svær nyre- og/eller leverfunktionsnedsættelse.

Øsofagus- eller ventrikelvaricer eller patienter med øsofagusulcera >1 cm i diameter.

Tracheo-øsofageal eller broncho-øsofageal fistel.

Mistænkt erosion af større blodkar på grund af risikoen for massiv, potentielt fatal blødning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effektivitet og navnlig sikkerhed for PDT med PhotoBarr er ikke fastlagt for patienter med kontraindikationer mod, eller som ikke kan udvælges til, øsofagektomi. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr er udelukkende undersøgt på patienter, som ikke lider af alvorlige medicinske tilstande såsom kongestiv hjersteinsufficiens i fremskredent stadium eller alvorlige lungetilstande, der kunne vanskeliggøre patientudvælgelsen til kirurgiske procedurer.

I kliniske forsøg er PhotoBarr PDT kun testet på patienter, der ikke tidligere var behandlet med mucosa-ablativ terapi. Sikkerhed og effektivitet hos patienter med behandlingssvigt af anden lokal mucosa-ablativ terapi er ikke evalueret.

Ældre

Patienter over 75 år har muligvis en højere risiko for respirationsrelaterede bivirkninger som pleuraeffusion og dyspnø.

Lunge- og hjertesygdomme

Patienter med pulmonal eller kardial medicinsk sygdom eller en anamnese med en sådan sygdom skal behandles med forsigtighed. Disse patienter kan have en højere risiko for at udvikle kardialt og pulmonalt relaterede bivirkninger såsom hjerterytmeforstyrrelser, angina pectoris, dyspnø, hoste, pleuraekssudat, faryngitis, atelektase og hændelser som dehydrering (se også pkt. 4.8).

Lysfølsomhed

Alle patienter, der modtager PhotoBarr, vil blive lysfølsomme og skal tage forholdsregler til at undgå at udsætte hud og øjne for direkte sollys eller stærkt indendørs lys (fra undersøgelseslamper inklusive

tandlægelamper, operationslamper, uafskærmede lyspærer tæt ved, neonlys osv.) i mindst 90 dage efter behandling, da visse patienter kan forblive lysfølsomme i indtil 90 dage eller mere. I denne periode bør patienterne bruge solbriller, der har en gennemsnitlig transmissionsfaktor for hvidt lys på <4%, når de er udendørs. Lysfølsomheden skyldes residuale fotoaktive substanser, som vil være til stede i alle dele af huden. Eksposition af huden for omgivende indendørs lys er imidlertid gavnlige, fordi det resterende lægemiddel gradvist bliver inaktiveret gennem en fotoblegende reaktion. Derfor skal patienterne ikke opholde sig i et mørkelagt rum i denne periode, og de skal opfordres til at eksponere deres hud for omgivende indendørs lys. Graden af lysfølsomhed vil variere for forskellige områder af kroppen afhængig af varigheden af tidligere eksponering for lys. Inden udsættelse af noget område af huden for direkte sollys eller stærkt indendørs lys bør patienten teste det for residual lysfølsomhed. Et lille hudområde skal eksponeres for sollys i 10 minutter. Vævet omkring øjnene kan være mere følsomt, hvorfor det ikke anbefales, at ansigtet bruges til testning. Hvis der ikke forekommer nogen lysfølsomhedsreaktion (erythem, ødem, blisterdannelse) inden for 24 timer, kan patienten gradvist genoptage normale udendørs aktiviteter, idet han/hun i begyndelsen fortsætter med at udvise forsigtighed og gradvist tillader stigende eksposition. Hvis der forekommer en vis lysfølsomhedsreaktion ved den begrænsede hudtest, bør patienten fortsat udvise forsigtighed i 2 uger inden fornyet test. Hvis patienter rejser til et andet geografisk område med kraftigere solskin, bør de foretage en ny test af deres grad af lysfølsomhed. Konventionelle UV (ultraviolet) solbeskyttelsesmidler er uden værdi i beskyttelsen mod lysfølsomhedsreaktioner, fordi fotoaktivering forårsages af synligt lys.

Nedsat leverfunktion

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data og sikkerhedsdata for patienter med leverfunktionsnedsættelse. Baseret på beviser på primært lever-/galdeblæreeliminerings af lysfølsomme stoffer kan omfanget af forbrændingsreaktioner samt længden af perioden med lysfølsomhed for patienter med en hvilken som helst grad af leverfunktionsnedsættelse blive forøget. PhotoBarr er kontraindiceret til patienter med kraftig leverfunktionsnedsættelse. Patienter med let til moderat leverfunktionsnedsættelse skal tydeligt instrueres om, at perioden, som kræver de nedenfor beskrevne sikkerhedsforanstaltninger, kan være længere end 90 dage.

Følsomhed i øjet

Patienterne skal opfordres til at konsultere deres øjenlæge, hvis de bemærker synsændringer efter behandling med PhotoBarr PDT.

Overfølsomhed

Der er blevet rapporteret om akutte overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi. I tilfælde af en overfølsomhedsreaktion skal der tages passende forholdsregler (standardbehandling), og PDT-behandling bør ikke gentages. Lægemidlet må kun administreres, når udstyr til og personale med erfaring i at evaluere og behandle anafylaksi er umiddelbart tilgængeligt.

Brystmerter, der ikke er hjerterelaterede

Som resultat af PDT-behandling kan patienterne klage over substernale brystmerter på grund af inflammatorisk respons i det behandlede område. Disse smerter kan være så stærke, at de berettiger kortvarig ordination af opiatier.

Øsofagusstenose

Profylaktisk brug af kortikosteroider for at reducere strikturdannelse bør undgås under PDT, da denne anvendelse har vist sig ikke at reducere, og kan forværre, strikturdannelse.

Patienternes ernæring

PhotoBarr PDT giver regelmæssigt dysfagi, odynofagi, kvalme og opkastning. Derfor skal patienterne rådes til at indtage flydende kost i de første dage (indtil 4 uger) efter bestrålingen med laserlys. Hvis indtagelse af mad og/eller drikke bliver umulig, eller der kommer gentagne opkastninger, skal patienten tilrådes at vende tilbage til klinikken for evaluering og for, om nødvendigt, at få intravenøs væske.

Brug før eller efter stråleterapi

Hvis PDT skal anvendes før eller efter radioterapi, skal der være tilstrækkelig tid mellem terapierne til at sikre, at inflammationsreaktionen, der er fremkaldt af den første behandling, er svundet, inden den nye behandling påbegyndes.

Tromboemboli

Der kan være en øget risiko for tromboemboliske hændelser særligt hos patienter, som har været immobiliseret i længere tid, som har gennemgået større operationer, eller som har andre tromboemboliske risikofaktorer.

Opfølgningsprocedure

Data om langtidseffekten af PhotoBarr (udover to år) er ikke tilgængelige i øjeblikket. Behandlende læger skal også være klar over muligheden for skvamøs overvækst og risikoen for at overse cancer. Derfor bør adækvat og streng overvågning fortsættes trods mulig endoskopisk delvis eller fuldstændig restitution af den normale pladeepitelmucosa. I de kliniske studier med PhotoBarr blev der foretaget opfølgning hver tredje eller hver sjette måned, efter at fire konsekutive biopsiresultater havde vist, at der ikke mere var højtdifferentieret dysplasi (se pkt. 5.1). Tilgængelige retningslinjer for behandling og overvågning bør tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med PhotoBarr til undersøgelse af farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler.

En studie, der undersøgte farmakodynamiske interaktioner har vist, at kortikosteroider indgivet før eller samtidig med PDT for at mindske strikturdannelse kan mindske behandlingssikkerheden.

Det er muligt, at samtidig anvendelse af andre fotosensibiliserende midler (f.eks. tetracycliner, sulfonamider, phenothiaziner, hypoglykæmika af sulfonylurea-typen, thiazid-diuretika, griseofulvin og fluoroquinoloner) kan øge fotosensibiliseringsreaktionen.

PhotoBarr PDT forårsager direkte intracellulær beskadigelse ved at initiere radikalkæde-reaktioner, der beskadiger intracellulære membraner og mitokondrier. Vævsskade hidrører også fra iskæmi sekundær til vasokonstriktion, blodpladeaktivering og koagulation. Forsøg på dyr og i cellekultur har antydnet, at mange aktive substanser kan have indflydelse på effekten af PDT, hvoraf mulige eksempler er beskrevet nedenfor. Der er ingen tilgængelige data fra mennesker, der kan bekræfte eller afkræfte disse muligheder. Forbindelser, der undertrykker aktive oxygenspecies eller bortskaffer radikaler såsom dimethylsulfoxid, β -caroten, ætanol, formiat og mannitol ville forventes at mindske PDT-aktivitet. Prækliniske data tyder også på, at vævsiskæmi, allopurinol, kalciumkanalblokkere og visse prostaglandinsyntesehæmmere kan interferere med PhotoBarr PDT. Lægemidler der reducerer koagulation, vasokonstriktion eller blodpladeaggregation, f. eks. thromboxan A_2 inhibitorer, kan mindske effektiviteten af PDT.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af natriumporfimer til gravide. Erfaringsgrundlaget fra dyreforsøg er utilstrækkeligt med hensyn til virkningerne på drægtigheden, den embryonale/føtale udvikling, fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Natriumporfimer bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide. Kvinder i fertil alder bør anvende effektiv antikonception før, under og mindst 90 dage efter behandling.

Amning

Det vides ikke, om natriumporfimer udskilles i human brystmælk. Hos rotter gik natriumporfimer over i brystmælken. Amning skal afsluttes inden behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Til PDT- proceduren kan sedation være nødvendig, hvorfor der skal udvises forsigtighed. Patienterne bør ikke føre bil eller betjene maskiner efter lysbehandlingen, hvis de er blevet bedøvet under proceduren.

4.8 Bivirkninger

a. Opsummering af sikkerhedsprofilen

Alle patienter, der får PhotoBarr, vil være lysfølsomme og skal tage forholdsregler for at undgå sollys og stærkt indendørs lys (se pkt. 4.4). I en open-label farmakokinetisk studie oplevede alle 24 raske personer lysfølsomhedsreaktioner, der var karakteristisk repræsenteret ved erythematøst udslet og ødem og var af mild til moderat intensitet. Lysfølsomhedsreaktionerne optrådte primært i ansigtet, på hænderne og i halsregionerne, som er de hudområder, der er mest følsomme for tilfældig eksposition for sollys. Andre, mindre almindelige, hudmanifestationer blev rapporteret, hvor lysfølsomhedsreaktioner var forekommet som for eksempel øget hårvækst, misfarvning af huden, hudnoduli, rynkedannelse og skørhed af huden. Disse manifestationer kan muligvis skyldes en pseudoporfyri-tilstand (forbigående lægemiddelinduceret kutan porfyri). Hyppigheden og naturen af de lysfølsomhedsreaktioner, der forekom i denne studie, er forskellig fra den dokumenterede incidens, der ses i tidligere kliniske studier på cancerpatienter (ca. 20%) eller den spontant rapporterede incidens fra kommerciel anvendelse af PhotoBarr (< 20%). Det er muligt, at længerevarende eksposition for lys på den kliniske forskningsenhed eller tilfældig eksposition for sollys efter udskrivelsen kan være ansvarlig for den høje frekvens af lysfølsomhedsreaktioner. De sunde og forholdsvis yngre personers mere aktive livsstil sammenlignet med cancerpatienternes kan have været en medvirkende faktor ved disse lysfølsomhedsreaktioner.

PhotoBarr PDT plus omeprazol (PDT + OM)-behandling blev sammenlignet med en gruppe behandlet med omeprazol alene (OM alene), i det BO med HGD kontrollerede kliniske forsøg. I PDT + OM gruppen blev 133 patienter behandlet. De mest hyppigt rapporterede bivirkninger var lysfølsomhedsreaktioner (69%), øsofagusstenose (40%), opkastning (32%), brystsmerte af ikke-kardial oprindelse (20%), pyreksi (20%), dysfagi (19%), obstipation (13%), dehydrering (12%) og kvalme (11%). Hovedparten af disse rapporterede bivirkninger var af mild til moderat intensitet.

b. Bivirkningstabel

Rapporterede bivirkninger er listet nedenfor i Tabel 5 efter organklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5. Oversigt over bivirkninger med natriumporfimer

<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Bronchitis, neglesvampeinfektion, sinusitis, hudinfektion
<i>Ikke kendt:</i>	Pneumoni
<u>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Basalcellekarcinom, lentigo
<u>Blod og lymfesystem</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Leukocytose
<i>Ikke kendt:</i>	Anæmi
<u>Immunsystemet</u>	
<i>Ikke kendt:</i>	Overfølsomhed
<u>Metabolisme og ernæring</u>	
<i>Meget almindelig:</i>	Dehydrering*

<i>Almindelig:</i>	Appetitnedsættelse, elektrolytforstyrrelse
<i>Ikke almindelig:</i>	Hypokaliæmi
<u>Psykiske forstyrrelser</u>	
<i>Almindelig:</i>	Ængstelse, søvnløshed
<i>Ikke almindelig:</i>	Rastløshed
<u>Nervesystemet</u>	
<i>Almindelig:</i>	Hovedpine, paræstesier, smagsforstyrrelser
<i>Ikke almindelig:</i>	Svimmelhed, hypæstesi, tremor
<u>Øjne</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Øjenirritation, øjenødem
<i>Ikke kendt:</i>	Katarakt
<u>Øre- og labyrint</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Døvhed, tinnitus, forværring af tinnitus
<u>Hjerte</u>	
<i>Almindelig:</i>	Takykardi, bryst smerter
<i>Ikke almindelig:</i>	Angina pectoris, atrieflimren, atrieflagren, ubehag i brystet
<u>Vaskulære sygdomme</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Hypertension, hæmorrhagi, hestegnninger, hypotension, orthostatisk hypotension
<i>Ikke kendt:</i>	Emboli, dyb venetrombose, flebitis
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>	
<i>Almindelig:</i>	Pleuraeffusion, faryngitis, atelektase, dyspnø
<i>Ikke almindelig:</i>	Kvælningss fornemmelse, funktionsdyspnø, hæmoptyse, hypoxi, tæt næse, aspirationspneumoni, produktiv hoste, respirationsdepression, respirationsvejskongestion, hvæsen
<u>Mave-tarm-kanalen</u>	
<i>Meget almindelig:</i>	Erhvervet øsofagusstenose*, opkastning*, dysfagi, obstipation, kvalme*
<i>Almindelig:</i>	Hikke, odynofagi, diarre, dyspepsi, øsofagusulcus, øvre abdominalsmerter*, abdominalsmerter, hæmatemese, øsofagussmerter, ructus, melæna (haematochezia), forstyrrelser i øsophagus, føderegurgitation, abdominal défence, øsofagusspasmer, øsofagitis.
<i>Ikke almindelig:</i>	Løs afføring, ulcerøs øsofagitis, abdominalt ubehag, abdominal distension, nedre abdominalsmerter, erhvervet pylorusstenose, sprukne læber, colitis, flatulens, gastritis, gastrointestinal blødning, dårlig ånde, øsofagusblødning, øsofagusperforation.
<i>Ikke kendt:</i>	Trakeo-øsofageal fistel, gastrointestinal nekrose
<u>Hud og subkutane væv</u>	
<i>Meget almindelig:</i>	Lysfølsomhedsreaktion
<i>Almindelig:</i>	Pruritus, udslæt, hudskørhed, misfarvning af huden, hudsår, eksfoliativ dermatitis, tør hud, varmeknopper, maculo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, ardannelse, hyperpigmentering af huden, hudlæsion, hudnoduli, urticaria
<i>Ikke almindelig:</i>	Koldsved, dermatitis, abnorm hårvækst, øget tendens til blå mærker, keloid-ar, nattesved, lysfølsomt udslæt, maculøst udslæt, skællende udslæt, skorpedannelse, cikatricesmerter, vitiligo.
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>	
<i>Almindelig:</i>	Rygsmarter, ekstremitetssmerter
<i>Ikke almindelig:</i>	Ledkontraktur, nedsat ledbevægelighed, muskuloskeletale brystsmarter, plantar fascitis
<u>Nyrer og urinveje:</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Urinretention
<u>Det reproduktive system og mammae</u>	

<i>Ikke almindelig:</i>	Gynækomasti
<u>Medfødte, familiære og genetiske sygdomme</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Pigmenteret nævus
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>	
<i>Meget almindelig:</i>	Pyreksi
<i>Almindelig:</i>	Kulderystelser, træthed
<i>Ikke almindelig:</i>	Varmefølelse, erythem på injektionsstedet, somnolens, utilpashed, perifert ødem, smerter, fingertryksødem, temperaturintolerans, svaghed
<u>Undersøgelser</u>	
<i>Almindelig:</i>	Nedsat vægt, forhøjet legemstemperatur
<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat blodalbumin, forhøjet blodklorid, forhøjet blodurea, nedsat hæmatokrit, nedsat hæmoglobin, nedsat oxygenmætning, nedsat totalprotein
<u>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</u>	
<i>Almindelig:</i>	Smerter efter proceduren, afskrabning
<i>Ikke almindelig:</i>	Blisterdannelse, blødning efter proceduren

* Se pkt. c.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Af de alvorlige bivirkninger (SAEs) i PhotoBarr PDT + OM-gruppen blev de 44 (23,1%) betragtet som forbundet med behandlingen. Den mest hyppigt rapporterede behandlingsassocierede alvorlige bivirkning var dehydrering (4%) oplevet af 5 patienter. Hovedparten af de alvorlige bivirkninger var gastrointestinale forstyrrelser (8% - 11 patienter), især kvalme (3% - 4 patienter), opkastning (3% - 4 patienter) og øvre abdominalsmerter (2% - 2 patienter).

Hovedparten af behandlingsassocieret øsofagusstenose (som omfatter øsofagusforsnævring og øsofagusstrikturer) rapporteret i PhotoBarr PDT + OM-gruppen var af mild eller moderat intensitet (92%). Alle tilfælde af strikturer betragtedes som associeret med behandling, hvoraf 1% blev betragtet som alvorlig.

En forekomstfrekvens på 12% for øsofagusstrikturer sås under den første behandlingskur. Forekomstfrekvensen steg til 32%, da der blev givet en ny behandlingskur, især hvor den ny behandlingskur overlappede den første, og beløb sig til 10% for dem, der modtog en tredje behandlingskur. Hovedparten af disse var milde til moderate i intensitet og kunne behandles ved hjælp af 1-2 dilatationer. Otte procent var alvorlige og krævede multiple (6 - >10) dilatationer. Dannelsen af øsofagusstenose kan ikke reduceres eller elimineres ved brug af steroider.

4.9 Overdosering

PhotoBarr

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering af PhotoBarr. Den anbefalede dosis på to 2 mg/kg i stedet for den anbefalede enkeltdosis blev givet to gange med to dages mellemrum (10 patienter) og tre gange inden for to uger (1 patient), uden at der blev rapporteret nogen betydende bivirkninger. Virkningerne af en overdosering på lysfølsomhedens varighed er ukendte. Laserbehandling bør ikke gives, hvis der administreres en overdosis af PhotoBarr. I tilfælde af en overdosis skal patienterne beskytte deres øjne og hud mod direkte sollys eller stærkt indendørs lys i 90 dage. På dette tidspunkt skal patienterne testes for resterende lysfølsomhed (se pkt. 4.4). Natriumporfimer er ikke dialysabelt.

Laserlys

Lysdoser på to til tre gange den anbefalede dosis har været administreret til nogle få patienter med overfladiske endobronchiale tumorer. Én patient fik livstruende dyspnø, og de andre fik ingen betydende komplikationer. Forstærkede symptomer og beskadigelse af normalt væv kan forventes efter en overdosis af lys.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Sensibilisatorer til fotodynamisk/stråle-terapi, ATC-kode: L01XD01

Virkningsmekanisme

Natriumporfimer er en blanding af porfyrinenheder, der er bundet sammen i kæder af to til otte enheder. De cytotoxiske virkninger af natriumporfimer er lys- og oxygenafhængige. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr er en 2-trinsproces. Første trin er den intravenøse injektion af PhotoBarr. Clearance fra forskellige væv foregår i løbet af 40-72 timer, men tumorer, hud og organer i det retikuloendoteliale system (inklusive lever og milt) tilbageholder natriumporfimer i længere tid. Behandling af målområdet med laserlys af en bølgelængde på 630 nm udgør det andet trin i terapien. Tumor- og dysplasiavævs selektivitet i behandlingen kan til dels opstå gennem selektiv retention af natriumporfimer, men hovedsageligt gennem en selektiv tildeling af lys. Cellebeskadigelsen forårsaget af natriumporfimer PDT er en følge af formeringen af frie radikal-reaktioner. Radikal initiering kan opstå, når natriumporfimer absorberer lys og danner en porfyrinstimuleret tilstand. Spin-overførsel fra natriumporfimer til molekylært oxygen kan derpå generere singlet oxygen. Efterfølgende kan frie radikal-reaktioner danne superoxid og hydroxylradikaler. Tumorcelledød opstår også via iskæmisk nekrose sekundært til vaskulær okklusion, der viser sig at være delvist medieret af thromboxan A₂-frigørelse. Laserbehandlingen inducerer en fotokemisk, ikke en termisk effekt. Den nekrotiserende reaktion og det tilhørende inflammatoriske respons strækker sig over adskillige dage.

Klinisk virkning

I et kontrolleret klinisk forsøg blev en PhotoBarr PDT + OM (omeprazol)-patientgruppe (n=183) sammenlignet med en gruppe patienter, der kun fik OM (n=70). Patienter, der indgik i denne studie, skulle have biopsi-verificeret HGD i Barretts øsofagus (BO). Patienter blev udelukket fra undersøgelsen, hvis der forekom invasiv øsofagus cancer, hvis de havde cancer i sygehistorien udover ikke-melanomisk hudcancer, eller hvis de tidligere havde fået PDT på øsofagus. Andre eksklusionskriterier var patienter hos hvem omeprazolterapi var kontraindiceret.

Patienter randomiseret til behandling med PDT fik PhotoBarr i en dosis på 2 mg/kg legemsvægt ved langsom intravenøs injektion over 3 til 5 minutter. En eller 2 laserlysbehandlinger blev givet efter PhotoBarr-injektion. Den første laserlys-session fandt sted 40-50 timer efter injektion, og den anden session, hvis den var indiceret, fandt sted 96-120 timer efter injektion. Samtidig administration af omeprazol (20 mg BID) begyndte mindst 2 dage før PhotoBarr-injektion. Patienter randomiseret til gruppen OM alene fik omeprazol pr. os 20 mg x 2 dagligt gennem hele undersøgelsen.

Patienterne blev fulgt hver 3. måned, indtil 4 konsekutive, endoskopiske biopsieresultater ved kvartårlig opfølgning var negative for HGD, og derpå to gange om året, indtil den sidst indgåede patient havde fuldført et minimum på 24 måneders opfølgningsevalueringer efter randomisering.

PhotoBarr PDT + OM var effektivt til eliminering af HGD hos patienter med BO. Ved den endelige analyse, udført ved et minimum på 24 måneders opfølgning, fremviste en statistisk signifikant procentdel af patienterne (77%) i PhotoBarr PDT + OM-gruppen fuldstændig fjernelse af HGD sammenlignet med 39% af patienterne i gruppen med OM alene ($p < 0,0001$). Tooghalvtreds procent af patienterne i PDT + OM-gruppen viste normalt pladeepitel, mens 59% havde fravær af dysplasi sammenlignet med henholdsvis 7% og 14% i OM alene gruppen ($p < 0,0001$). Disse resultater bekræfter dem, der er observeret efter et minimum på 6 måneders opfølgning, der viste fjernelse af HGD hos 72% af patienterne i PhotoBarr PDT + OM-gruppen sammenlignet med 31% i OM alene gruppen. Enogfyrre procent af patienterne fremviste normalt pladeepitel, og 49% havde fravær af dysplasi.

Ved slutningen af den minimale opfølgning på to år var 13% i PhotoBarr PDT + OM-gruppen progredieret til cancer sammenlignet med 28% i OM alene gruppen i behandlingsintensions (ITT)-populationen. Andelen af patienter, der progredierede til cancer i PhotoBarr PDT + OM-gruppen var statistisk lavere end i OM alene gruppen ($p=0,0060$). Overlevelseskurverne viste, at patienterne i PhotoBarr PDT + OM-gruppen ved slutningen af hele opfølgningsperioden havde en 83% chance for at blive cancer-frie sammenlignet med en 53% chance for patienterne i OM alene gruppen. Sammenligning mellem overlevelseskurverne for de to behandlingsformer ved hjælp af log rank test viste en statistisk signifikant forskel mellem kurverne for de to grupper i ITT-populationen ($p=0,0014$), hvilket viser en signifikant forsinkelse i progressionen til cancer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Natriumporfimers farmakokinetik er blevet undersøgt hos 12 patienter med endobronchial cancer og 23 raske forsøgspersoner (11 mænd og 12 kvinder), som fik indgivet 2 mg/kg natriumporfimer ved langsom intravenøs injektion. Plasmaprøver blev taget indtil 56 dage (patienter) eller 36 dage (frivillige) efter injektion.

Hos patienterne var den gennemsnitlige højeste plasmakoncentration ($C_{\max}$) 79,6 µg/ml (CV 61%, område 39-222); mens $C_{\max}$ hos de frivillige forsøgspersoner var 40 µg/ml og AUC_{inf} var 2.400 µg/h/ml.

Fordeling

In vitro-binding af natriumporfimer til humant serumprotein er omkring 90% og uafhængig af koncentrationen mellem 20 og 100 µg/ml.

Elimination

Natriumporfimer clearer langsomt fra kroppen med en gennemsnitlig CL_T på 0,859 ml/h/kg (CV 53%) hos patienter. Serumhenfaldet var bi-eksponentielt med en langsom fordelingsfase og en meget lang eliminationsfase, der startede 24 timer efter injektion. Den gennemsnitlige halveringstid ($t_{1/2}$) var 21,5 dage (CV 26%, område 264-672) hos patienter og 17 dage hos frivillige forsøgspersoner.

Særlige populationer

Indflydelsen af nedsat nyre- og leverfunktion på eksposition for natriumporfimer er ikke evalueret (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Kønnet har ingen indvirkning på farmakokinetiske parametre undtagen $t_{\max}$, som var cirka 1,5 timer for kvinder og 0,17 timer for mænd. På tidspunktet for den tilsigtede fotoaktivering 40-50 timer efter injektion var de farmakokinetiske profiler for natriumporfimer hos mænd og kvinder meget ens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Natriumporfimer var ikke mutagent i standard genotoksicitetstests i fravær af lys. Med lysaktivering var natriumporfimer mutagent i visse *in-vitro* test.

Toksikologistudier vedrørende reproduktion var utilstrækkelige til at understøtte sikkerheden af natriumporfimer under graviditet, da der ikke var blevet anvendt lysaktivering. I disse studier forekom foetotoksicitet, men ikke teratogenicitet, hos rotter og kaniner kun ved evaluerede intravenøse doser (større end eller lig med 4 mg/kg) og ved større hyppighed (dagligt) i sammenligning med klinisk anvendelse.

Prækliniske studier viser, at udskillelsen af natriumporfimer-bestanddele primært foregår via fæces.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxyd (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Pulver: 3 år

Efter rekonstitution: anvendes straks (inden for 3 timer)

Efter rekonstitution skal PhotoBarr anvendes straks (inden for 3 timer) og beskyttes mod lys. Kemiisk og fysisk holdbarhed i brug er påvist i 3 timer ved 23 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er ibrugtagningens opbevaringstid og -forhold inden anvendelsen brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er angivet på æsken og hætteglasset efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i den udvendige papæske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 mg pulver i et hætteglas (glastype I, 7 ml kapacitet) med en grå butylprop.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner til rekonstitution

PhotoBarr 15 mg hætteglas skal rekonstitueres med 6,6 ml 5% glukose injektionsvæske, opløsning, hvilket giver en endelig natriumporfimerkoncentration på 2,5 mg/ml i injektionsvæsken, opløsning.

Andre diluenter må ikke bruges. Undlad at blande PhotoBarr med andre lægemidler i den samme opløsning.

Der skal rekonstitueres et tilstrækkeligt antal hætteglas til at forsyne patienten med en dosis på 2 mg/kg. Til de fleste patienter (op til 75 kg) vil to hætteglas PhotoBarr 75 mg være tilstrækkeligt. Et PhotoBarr 15 mg hætteglas vil være nødvendigt pr. 7,5 kg yderligere legemsvægt.

Spildt produkt og bortskaffelse

Spildt PhotoBarr skal tørres op med en fugtig klud. Kontakt med hud og øjne skal undgås på grund af risikoen for lysfølsomhedsreaktioner efter eksponering for lys; det anbefales at anvende gummihandsker og beskyttelsesbriller.

PhotoBarr er kun til éngangsbrug, og eventuel ubrugt opløsning skal bortskaffes.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Utsigtet eksponering

PhotoBarr er hverken et primært øjenirriterende middel eller et primært hudirriterende middel. Da PhotoBarr kan inducere lysfølsomhed, kan det dog irritere øjne og/eller hud i nærvær af stærkt lys. Det

er vigtigt at undgå kontakt med øjne og hud under klargøringen og/eller administrationen. Som ved enhver terapeutisk overdosering skal utilsigtet overeksponerede personer beskyttes mod stærkt lys.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/272/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. marts 2004
Dato for seneste fornyelse: 4. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PhotoBarr 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 75 mg natriumporfimer. Efter rekonstitution indeholder én ml opløsning 2,5 mg natriumporfimer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Et mørkerødt eller rødbrunt, frysetørret pulver eller kage.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fotodynamisk terapi (PDT) med PhotoBarr er indiceret til fjernelse af højt differentieret dysplasi (HGD) hos patienter med Barretts øsofagus (BO)

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Fotodynamisk terapi med PhotoBarr må kun udføres af, eller under supervision af, en læge med erfaring i endoskopiske laserprocedurer. Lægemidlet må kun administreres, når udstyr til og personale med erfaring i at evaluere og behandle anafylaksi er umiddelbart tilgængeligt.

Dosering

Den anbefalede dosis PhotoBarr er 2 mg/kg legemsvægt.

Rekonstitueret PhotoBarr-opløsning (ml) = $\frac{\text{patientens vægt (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{patientens vægt}$

Efter rekonstitution er PhotoBarr en mørkerød eller rødbrun, uigennemsigtig opløsning.

Der bør kun anvendes en opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning.

Fotodynamisk terapi med PhotoBarr er en tottrinsproces, der kræver administration af både lægemiddel og lys. En PDT-kur består af én injektion plus én eller to lysbestrålinger.

Hvis HGD persisterer, kan yderligere behandlingskure (indtil maksimalt tre kure) gives (adskilt af minimalt 90 dage) for at øge responsfrekvensen. Dette må afvejes over for den øgede frekvens af strikturdannelse (se pkt. 4.8 og pkt. 5.1).

Progression til cancer var relateret til antallet af administrerede PDT-kure. Patienter, der fik én PDT-kur havde en større risiko for progression til cancer end patienter, som fik to eller tre PDT-kure (50% mod henholdsvis 39% og 11%).

Indgivelsesmåde

For vejledning i rekonstitution før administration henvises til pkt. 6.6.

Læger skal uddannes i brugen af PDT. Det første trin i PDT er en langsom intravenøs injektion af PhotoBarr. Det andet terapittrin er belysning med laserlys 40-50 timer efter injektionen med PhotoBarr. Patienterne kan modtage en ny laserlysbestråling 96-120 timer efter administration. .

PhotoBarr skal administreres som en enkelt, langsom, intravenøs injektion over 3 til 5 minutter i en dosis på 2 mg/kg legemsvægt. Hvis det ved et uheld injiceres paravenøst, kan der komme beskadigelse af paravenøst væv. Der skal derfor udvises omhu for at undgå ekstravasation på injektionsstedet. Hvis der forekommer ekstravasation, skal området beskyttes mod lys i mindst 90 dage. Der er ingen kendte fordele ved at injicere ekstravasationsstedet med en anden substans.

Cirka 40-50 timer efter administration af PhotoBarr skal der afgives lys ved hjælp af en fiberoptik-diffusor ledt gennem den centrale kanal af en centreringsballon. Valget af fiberoptik/ballonspreder-kombinationen vil afhænge af længden af øsofagus, der skal behandles (Tabel 1).

Tabel 1. Fiberoptik-diffusor/ballon kombination^a

Behandlet Barretts mucosa længde (cm)	Fiberoptik-diffusor størrelse (cm)	Ballonvindue størrelse (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Når det er muligt, skal det BO-segment, der er valgt til behandling, indbefatte normale vævskanter på nogle få millimeter i proksimale og distale ende.

Lysdoser

Fotoaktivering kontrolleres af den totale afgivne lysmængde. Målet er at eksponere og behandle alle områder af HGD og hele længden af BO. Den administrerede lysdosis vil være 130 Joules/cm (J/cm) af diffusorlængden ved hjælp af en centreringsballon. Baseret på prækliniske studier strækker acceptabel lysintensitet for ballon/diffusor kombination sig fra 175 til 270 mW/cm fra diffusoren.

Til beregning af lysdosis gælder følgende specifikke ligning for lysdosimetri for alle fiberoptik-diffusorer:

$$\text{Lysdosis (J/cm)} = \frac{\text{effekt-output fra diffusor (W)} \times \text{behandlingstid (sek)}}{\text{diffusorlængde (cm)}}$$

Tabel 2 leverer de indstillinger, der skal bruges for at levere dosen på den korteste tid (lysintensitet på 270 mW/cm). En anden mulighed (lysintensitet på 200 mW/cm) har også været inddraget, hvor det var nødvendigt at tilpasse sig lasere med en total kapacitet, der ikke overstiger 2,5 W.

Tabel 2. Nødvendige fiberoptik effekt-output og behandlingstider til levering af 130 J/cm af diffusorlængde ved hjælp af centreringsballonen

Ballonvindue længde (cm)	Diffusor-længde (cm)	Lysintensitet (mW/cm)	Nødvendigt effekt-output fra diffusor ^a (W)	Behandlingstid (sek)	Behandlingstid (min:sek)
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 Målt ved at nedsænke diffusoren i kuvetten i effektmåleren og langsomt øge lasereffekten. Bemærk: Ikke mere end 1,5 gange det nødvendige diffusoreffekt-output bør være nødvendigt fra laseren. Hvis der kræves mere end dette, skal systemet kontrolleres.

Korte fiberoptik-diffusorer ($\leq 2,5$ cm) skal bruges til at forbehandle noduli med 50 J/cm diffusorlængde inden regulær ballonbehandling i den første laserlyssession eller til genbehandling af "oversprings" områder efter den første lyssession. Til denne behandling bruges fiberoptik-diffusoren uden en ballon, og der skal anvendes en lysintensitet på 400 mW/cm. Tabel 3 anfører passende fiberoptik-effektoutputs og behandlingstider ved anvendelse af 400 mW/cm.

Tabel 3. Korte fiberoptik-diffusorer til anvendelse uden en centreringsballon til levering af 50 J/cm diffusorlængde ved en lysintensitet på 400 mW/cm

Diffusor-længde (cm)	Nødvendigt effekt-output fra diffusor ^a (W)	Behandlingstid (sek)	Behandlingstid (min:sek)
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

^aMålt ved at nedsænke diffusoren i kuvetten i effektmåleren og langsomt øge lasereffekten. Bemærk: Ikke mere end 1,5 gange det nødvendige diffusoreffekt-output skal være påkrævet fra laseren. Hvis der kræves mere end dette, skal systemet kontrolleres.

Første lysbehandling

Maksimalt 7 cm af Barretts mucosa behandles ved den første lyssession ved hjælp af en centreringsballon og fiberoptik-diffusor af passende størrelse (Tabel 1). Når det er muligt, skal det segment, der er valgt til den første lysbehandling, omfatte alle områderne med HGD. Ligeledes skal det BO-segment, der er valgt til de første lysbehandlinger, omfatte normal vævskant på nogle få millimeter i proximale og distale ende. Noduli skal forbehandles ved en lysdosis på 50 J/cm af diffusorlængde med en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptik-diffusor placeret direkte mod noduli fulgt af anvendelse af standardballon som ovenfor beskrevet.

Gentagen lysbehandling

En ny behandling med laserlys kan gives mod et tidligere behandlet segment, der fremviser et 'oversprings' område, (dvs. et område, der ikke viser tilstrækkelig mucosa-respons) ved hjælp af en kort, $\leq 2,5$ cm, fiberoptik-diffusor ved lysdosis på 50 J/cm af diffusorlængden (se Tabel 3). Behandlingsregimenet er opsummeret i Tabel 4. Patienter med BO > 7 cm skal have den resterende ubehandlede længde af Barretts epitel behandlet med en ny PDT-kur mindst 90 dage senere.

Tabel 4. Højt differentieret dysplasi i Barretts øsofagus på < 7 cm

Procedure	Undersøgelsesdag	Lysbehandlingsudstyr	Hensigt med behandling
PhotoBar injektion	Dag 1	Ikke anvendelig	Optagelse af fotoantistof
Laserlysbehandling	Dag 3 ^a	3, 5 eller 7 cm ballon (130 J/cm)	Fotoaktivering
Laserlysbehandling	Dag 5	Kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptik-diffusor (50 J/cm)	Behandling af "oversprings" områder alene

^aDiskrete noduli vil modtage en initial lysbehandling på 50 J/cm (ved hjælp af kort diffusor) inden behandlingen med ballonlys.

Patienterne kan modtage en ny PDT-kur efter mindst 90 dages forløb efter den initiale behandling; der bør gives indtil tre PDT-kure (med et mellemrum på mindst 90 dage mellem hver injektion) til et tidligere behandlet segment, der stadig frembyder HGD eller til et nyt segment, hvis det initiale Barretts segment var > 7 cm langt. Både residuale og nye segmenter kan behandles i samme lyssession(er), hvis den totale længde af de segmenter, der behandles med kombinationen

ballon/diffusor ikke overstiger 7 cm. I tilfælde af et tidligere behandlet øsofagussegment kan den efterfølgende PDT-kur vente i yderligere 1-2 måneder, hvis det ikke er tilstrækkeligt ophelet og/eller histologisk vurdering af biopsierne ikke er klar.

Særlig omhu med at sikre præcis dosering af PhotoBarr og/eller lysdosis er afgørende, eftersom fejlregning af enten medicinsk produkt eller lysdosis kan føre til en mindre effektiv behandling eller have en skadelig effekt på patienten. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr bør gives af læger, der er uddannet i endoskopisk brug af PDT og kun på afdelinger, der er korrekt udstyret til proceduren.

Særlige populationer

Børn og unge

PhotoBarr bør ikke anvendes til børn eller unge under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Ældre patienter (≥65 år)

Dosisændring baseret på alder er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Indflydelsen af nyrepåvirkning på eksposition for natriumporfimer er ikke evalueret (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Indflydelsen af leverpåvirkning på eksposition for natriumporfimer er ikke evalueret (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre porfyriner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Porfyri.

Svær nyre- og/eller leverfunktionsnedsættelse

Øsofagus- eller ventrikelvaricer eller patienter med øsofagusulcera >1 cm i diameter.

Tracheo-øsofageal eller broncho-øsofageal fistel.

Mistænkt erosion af større blodkar på grund af risikoen for massiv, potentielt fatal blødning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effektivitet og navnlig sikkerhed for PDT med PhotoBarr er ikke fastlagt for patienter med kontraindikationer mod, eller som ikke kan udvælges til, øsofagektomi. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr er udelukkende undersøgt på patienter, som ikke lider af alvorlige medicinske tilstande såsom kongestiv hjersteinsufficiens i fremskredent stadium eller alvorlige lungetilstande, der kunne vanskeliggøre patientudvælgelsen til kirurgiske procedurer.

I kliniske forsøg er PhotoBarr PDT kun testet på patienter, der ikke tidligere var behandlet med mucosa-ablativ terapi. Sikkerhed og effektivitet hos patienter med behandlingssvigt af anden lokal mucosa-ablativ terapi er ikke evalueret.

Ældre

Patienter over 75 år har muligvis en højere risiko for respirationsrelaterede bivirkninger som pleuraeffusion og dyspnø.

Lunge- og hjertesygdomme

Patienter med pulmonal eller kardial medicinsk sygdom eller en anamnese med en sådan sygdom skal behandles med forsigtighed. Disse patienter kan have en højere risiko for at udvikle kardialt og

pulmonalt relaterede bivirkninger såsom hjerterytmeforstyrrelser, angina pectoris, dyspnø, hoste, pleuraekssudat, faryngitis, atelektase og hændelser som dehydrering (se også pkt. 4.8).

Lysfølsomhed

Alle patienter, der modtager PhotoBarr, vil blive lysfølsomme og skal tage forholdsregler til at undgå at udsætte hud og øjne for direkte sollys eller stærkt indendørs lys (fra undersøgelseslamper inklusive tandlægelamper, operationslamper, uafskærmede lyspærer tæt ved, neonlys osv.) i mindst 90 dage efter behandling, da visse patienter kan forblive lysfølsomme i indtil 90 dage eller mere. I denne periode bør patienterne bruge solbriller, der har en gennemsnitlig transmissionsfaktor for hvidt lys på <4%, når de er udendørs. Lysfølsomheden skyldes residuale fotoaktive substanser, som vil være til stede i alle dele af huden. Eksposition af huden for omgivende indendørs lys er imidlertid gavnlige, fordi det resterende lægemiddel gradvist bliver inaktiveret gennem en fotoblegende reaktion. Derfor skal patienterne ikke opholde sig i et mørkelagt rum i denne periode, og de skal opfordres til at eksponere deres hud for omgivende indendørs lys. Graden af lysfølsomhed vil variere for forskellige områder af kroppen afhængig af varigheden af tidligere eksponering for lys. Inden udsættelse af noget område af huden for direkte sollys eller stærkt indendørs lys bør patienten teste det for residual lysfølsomhed. Et lille hudområde skal eksponeres for sollys i 10 minutter. Vævet omkring øjnene kan være mere følsomt, hvorfor det ikke anbefales, at ansigtet bruges til testning. Hvis der ikke forekommer nogen lysfølsomhedsreaktion (erythem, ødem, blisterdannelse) inden for 24 timer, kan patienten gradvist genoptage normale udendørs aktiviteter, idet han/hun i begyndelsen fortsætter med at udvise forsigtighed og gradvist tillader stigende eksposition. Hvis der forekommer en vis lysfølsomhedsreaktion ved den begrænsede hudtest, bør patienten fortsat udvise forsigtighed i 2 uger inden fornyet test. Hvis patienter rejser til et andet geografisk område med kraftigere solskin, bør de foretage en ny test af deres grad af lysfølsomhed. Konventionelle UV (ultraviolet) solbeskyttelsesmidler er uden værdi i beskyttelsen mod lysfølsomhedsreaktioner, fordi fotoaktivering forårsages af synligt lys.

Nedsat leverfunktion

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data og sikkerhedsdata for patienter med leverfunktionsnedsættelse. Baseret på beviser på primært lever-/galdeblæreeliminering af lysfølsomme stoffer kan omfanget af forbrændingsreaktioner samt længden af perioden med lysfølsomhed for patienter med en hvilken som helst grad af leverfunktionsnedsættelse blive forøget. PhotoBarr er kontraindiceret til patienter med kraftig leverfunktionsnedsættelse. Patienter med let til moderat leverfunktionsnedsættelse skal tydeligt instrueres om, at perioden, som kræver de nedenfor beskrevne sikkerhedsforanstaltninger, kan være længere end 90 dage.

Følsomhed i øjet

Patienterne skal opfordres til at konsultere deres øjenlæge, hvis de bemærker synsændringer efter behandling med PhotoBarr PDT.

Overfølsomhed

Der er blevet rapporteret om akutte overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi. I tilfælde af en overfølsomhedsreaktion skal der tages passende forholdsregler (standardbehandling), og PDT-behandling bør ikke gentages. Lægemidlet må kun administreres, når udstyr til og personale med erfaring i at evaluere og behandle anafylaksi er umiddelbart tilgængeligt.

Brystmerter, der ikke er hjerterelaterede

Som resultat af PDT-behandling kan patienterne klage over substernale brystmerter på grund af inflammatorisk respons i det behandlede område. Disse smerter kan være så stærke, at de berettiger kortvarig ordination af opiat.

Øsofagusstenose

Profylaktisk brug af kortikosteroider for at reducere strikturdannelse bør undgås under PDT, da denne anvendelse har vist sig ikke at reducere, og kan forværre, strikturdannelse.

Patienternes ernæring

PhotoBarr PDT giver regelmæssigt dysfagi, odynofagi, kvalme og opkastning. Derfor skal patienterne rådes til at indtage flydende kost i de første dage (indtil 4 uger) efter bestrålingen med laserlys. Hvis indtagelse af mad og/eller drikke bliver umulig, eller der kommer gentagne opkastninger, skal patienten tilrådes at vende tilbage til klinikken for evaluering og for, om nødvendigt, at få intravenøs væske.

Brug før eller efter stråleterapi

Hvis PDT skal anvendes før eller efter radioterapi, skal der være tilstrækkelig tid mellem terapierne til at sikre, at inflammationsreaktionen, der er fremkaldt af den første behandling, er svundet, inden den nye behandling påbegyndes.

Tromboemboli

Der kan være en øget risiko for tromboemboliske hændelser særligt hos patienter, som har været immobiliseret i længere tid, som har gennemgået større operationer, eller som har andre tromboemboliske risikofaktorer.

Opfølgningsprocedure

Data om langtidseffekten af PhotoBarr (udover to år) er ikke tilgængelige i øjeblikket. Behandlende læger skal også være klar over muligheden for skvamøs overvækst og risikoen for at overse cancer.

Derfor bør adækvat og streng overvågning fortsættes trods mulig endoskopisk delvis eller fuldstændig restitution af den normale pladeepitelmucosa.

I de kliniske studier med PhotoBarr blev der foretaget opfølgning hver tredje eller hver sjette måned, efter at fire konsekutive biopsiresultater havde vist, at der ikke mere var højtdifferentieret dysplasi (se pkt. 5.1).

Tilgængelige retningslinjer for behandling og overvågning bør tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med PhotoBarr til undersøgelse af farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler.

En studie, der undersøgte farmakodynamiske interaktioner har vist, at kortikosteroider indgivet før eller samtidig med PDT for at mindske strikturdannelse kan mindske behandlingssikkerheden.

Det er muligt, at samtidig anvendelse af andre fotosensibiliserende midler (f.eks. tetracycliner, sulfonamider, phenothiaziner, hypoglykæmika af sulfonylurea-typen, thiazid-diuretika, griseofulvin og fluoroquinoloner) kan øge fotosensibiliseringsreaktionen.

PhotoBarr PDT forårsager direkte intracellulær beskadigelse ved at initiere radikalkæde-reaktioner, der beskadiger intracellulære membraner og mitokondrier. Vævsskade hidrører også fra iskæmi sekundær til vasokonstriktion, blodpladeaktivering og koagulation. Forsøg på dyr og i cellekultur har antydnet, at mange aktive substanser kan have indflydelse på effekten af PDT, hvoraf mulige eksempler er beskrevet nedenfor. Der er ingen tilgængelige data fra mennesker, der kan bekræfte eller afkræfte disse muligheder.

Forbindelser, der undertrykker aktive oxygenspecies eller bortskaffer radikaler såsom dimethylsulfoxid, β -caroten, ætanol, formiat og mannitol ville forventes at mindske PDT-aktivitet. Prækliniske data tyder også på, at vævsiskæmi, allopurinol, calciumkanalblokkere og visse prostaglandinsyntesehæmmere kan interferere med PhotoBarr PDT. Lægemidler, der reducerer koagulation, vasokonstriktion eller blodpladeaggregation, f. eks. thromboxan A_2 inhibitorer, kan mindske effektiviteten af PDT.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af natriumporfimer til gravide. Erfaringsgrundlaget fra dyreforsøg er utilstrækkeligt med hensyn til virkningerne på drægtigheden, den embryonale/føtale udvikling, fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Natriumporfimer bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide. Kvinder i fertil alder bør anvende effektiv antikonception før, under og mindst 90 dage efter behandling.

Amning

Det vides ikke, om natriumporfimer udskilles i human brystmælk. Hos rotter gik natriumporfimer over i brystmælken. Amning skal afsluttes inden behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Til PDT- proceduren kan sedation være nødvendig, hvorfor der skal udvises forsigtighed. Patienterne bør ikke føre bil eller betjene maskiner efter lysbehandlingen, hvis de er blevet bedøvet under proceduren.

4.8 Bivirkninger

a. Opsummering af sikkerhedsprofilen

Alle patienter, der får PhotoBarr, vil være lysfølsomme og skal tage forholdsregler for at undgå sollys og stærkt indendørs lys (se pkt. 4.4). I en open-label farmakokinetisk studie oplevede alle 24 raske personer lysfølsomhedsreaktioner, der var karakteristisk repræsenteret ved erythematøst udslet og ødem og var af mild til moderat intensitet. Lysfølsomhedsreaktionerne optrådte primært i ansigtet, på hænderne og i halsregionerne, som er de hudområder, der er mest følsomme for tilfældig eksposition for sollys. Andre, mindre almindelige, hudmanifestationer blev rapporteret, hvor lysfølsomhedsreaktioner var forekommet som for eksempel øget hårvækst, misfarvning af huden, hudnoduli, rynkedannelse og skørhed af huden. Disse manifestationer kan muligvis skyldes en pseudoporfyri-tilstand (forbigående medicininduceret kutan porfyri). Hyppigheden og naturen af de lysfølsomhedsreaktioner, der forekom i denne studie, er forskellig fra den dokumenterede incidens, der ses i tidligere kliniske studier på cancerpatienter (ca. 20%) eller den spontant rapporterede incidens fra kommerciel anvendelse af PhotoBarr (< 20%). Det er muligt, at længerevarende eksposition for lys på den kliniske forskningsenhed eller tilfældig eksposition for sollys efter udskrivelsen kan være ansvarlig for den høje frekvens af lysfølsomhedsreaktioner. De sunde og forholdsvis yngre personers mere aktive livsstil sammenlignet med cancerpatienternes kan have været en medvirkende faktor ved disse lysfølsomhedsreaktioner.

PhotoBarr PDT plus omeprazol (PDT + OM)-behandling blev sammenlignet med en gruppe behandlet med omeprazol alene (OM alene), i det BO med HGD kontrollerede kliniske forsøg. I PDT + OM gruppen blev 133 patienter behandlet. De mest hyppigt rapporterede bivirkninger var lysfølsomhedsreaktioner (69%), øsofagusstenose (40%), opkastning (32%), brystsmarter af ikke-kardial oprindelse (20%), pyreksi (20%), dysfagi (19%), obstipation (13%), dehydrering (12%) og kvalme (11%). Hovedparten af disse rapporterede bivirkninger var af mild til moderat intensitet.

b. Bivirkningstabel

Rapporterede bivirkninger er listet nedenfor i Tabel 5 efter organklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5. Oversigt over bivirkninger med natriumporfimer

<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Bronchitis, neglesvampeinfektion, sinusitis, hudinfektion
<i>Ikke kendt:</i>	Pneumoni
<u>Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl.cyster og polypper)</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Basalcellekarcinom, lentigo
<u>Blod og lymfesystem</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Leukocytose
<i>Ikke kendt:</i>	Anæmi
<u>Immunsystemet</u>	
<i>Ikke kendt:</i>	Overfølsomhed
<u>Metabolisme og ernæring</u>	
<i>Meget almindelig:</i>	Dehydrering*
<i>Almindelig:</i>	Appetitnedsættelse, elektrolytforstyrrelse
<i>Ikke almindelig:</i>	Hypokaliæmi
<u>Psyriske forstyrrelser</u>	
<i>Almindelig:</i>	Ængstelse, søvnløshed
<i>Ikke almindelig:</i>	Rastløshed
<u>Nervesystemet</u>	
<i>Almindelig:</i>	Hovedpine, paræstesier, smagsforstyrrelser
<i>Ikke almindelig:</i>	Svimmelhed, hypæstesi, tremor
<u>Øjne</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Øjenirritation, øjenødem
<i>Ikke kendt:</i>	Katarakt
<u>Øre- og labyrint</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Døvhed, tinnitus, forværring af tinnitus
<u>Hjerte</u>	
<i>Almindelig:</i>	Takykardi, brystmerter
<i>Ikke almindelig:</i>	Angina pectoris, atrieflimren, atrieflagren, ubehag i brystet
<u>Vaskulære sygdomme</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Hypertension, hæmorrhagi, hestigninger, hypotension, orthostatisk hypotension
<i>Ikke kendt:</i>	Emboli, dyb venetrombose, flebitis
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>	
<i>Almindelig:</i>	Pleuraeffusion, faryngitis, atelektase, dyspnø
<i>Ikke almindelig:</i>	Kvælningsførmelse, funktionsdyspnø, hæmoptyse, hypoxi, tæt næse, aspirationspneumoni, produktiv hoste, respirationsdepression, respirationsvejskongestion, hvæsen
<u>Mave-tarm-kanalen</u>	
<i>Meget almindelig:</i>	Erhvervet øsofagusstenose*, opkastning*, dysfagi, obstipation, kvalme*
<i>Almindelig:</i>	Hikke, odynofagi, diarre, dyspepsi, øsofagusulcus, øvre abdominalsmerter*, abdominalsmerter, hæmatemese, øsofagussmerter, ructus, melæna (hæmatochezia), forstyrrelser i øsophagus, føderegurgitation, abdominal défence, øsofagusspasmer, øsofagitis.
<i>Ikke almindelig:</i>	Løs afføring, ulcerøs øsofagitis, abdominalt ubehag, abdominal distension, nedre abdominalsmerter, erhvervet pylorusstenose, sprukne læber, colitis, flatulens, gastritis, gastrointestinal blødning, dårlig ånde, øsofagusblødning, øsofagusperforation.
<i>Ikke kendt:</i>	Trakeo-øsofageal fistel, gastrointestinal nekrose
<u>Hud og subkutane væv</u>	
<i>Meget almindelig:</i>	Lysfølsomhedsreaktion

<i>Almindelig:</i>	Pruritus, udslæt, hudskørhed, misfarvning af huden, hudsår, eksfoliativ dermatitis, tør hud, varmeknopper, maculo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, ardannelse, hyperpigmentering af huden, hudlæsion, hudnoduli, urticaria
<i>Ikke almindelig:</i>	Koldsved, dermatitis, abnorm hårvækst, øget tendens til blå mærker, keloid-ar, nattesved, lysfølsomt udslæt, maculøst udslæt, skællende udslæt, skorpedannelse, cikatricesmerter, vitiligo.
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>	
<i>Almindelig:</i>	Rygsmarter, ekstremitetssmerter
<i>Ikke almindelig:</i>	Ledkontraktur, nedsat ledbevægelighed, muskuloskeletale brystsmarter, plantar fascitis
<u>Nyrer og urinveje:</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Urinretention
<u>Det reproduktive system og mammae</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Gynækomasti
<u>Medfødte, familiære og genetiske sygdomme</u>	
<i>Ikke almindelig:</i>	Pigmenteret nævus
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>	
<i>Meget almindelig:</i>	Pyreksi
<i>Almindelig:</i>	Kulderystelser, træthed
<i>Ikke almindelig:</i>	Varmefølelse, erythem på injektionsstedet, somnolens, utilpashed, perifert ødem, smerter, fingertryksødem, temperaturintolerans, svaghed
<u>Undersøgelser</u>	
<i>Almindelig:</i>	Nedsat vægt, forhøjet legemstemperatur
<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat blodalbumin, forhøjet blodklørind, forhøjet blodurea, nedsat hæmatokrit, nedsat hæmoglobin, nedsat oxygenmætning, nedsat totalprotein
<u>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</u>	
<i>Almindelig:</i>	Smerter efter proceduren, afskrabning
<i>Ikke almindelig:</i>	Blisterdannelse, blødning efter proceduren

* Se pkt. c.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Af de alvorlige bivirkninger (SAEs) i PhotoBarr PDT + OM-gruppen blev de 44 (23,1%) betragtet som forbundet med behandlingen. Den mest hyppigt rapporterede behandlingsassocierede alvorlige bivirkning var dehydrering (4%) oplevet af 5 patienter. Hovedparten af SAEs var gastrointestinale forstyrrelser (8% - 11 patienter), især kvalme (3% - 4 patienter), opkastning (3% - 4 patienter) og øvre abdominalsmerter (2% - 2 patienter).

Hovedparten af behandlingsassocieret øsofagusstenose (som omfatter øsofagusforsnævring og øsofagusstrikturer) rapporteret i PhotoBarr PDT + OM-gruppen var af mild eller moderat intensitet (92%). Alle tilfælde af strikturer betragtedes som associeret med behandling, hvoraf 1% blev betragtet som alvorlig.

En forekomstfrekvens på 12% for øsofagusstrikturer sås under den første behandlingskur. Forekomstfrekvensen steg til 32%, da der blev givet en ny behandlingskur, især hvor den ny behandlingskur overlappede den første, og beløb sig til 10% for dem, der modtog en tredje behandlingskur. Hovedparten af disse var milde til moderate i intensitet og kunne behandles ved hjælp af 1-2 dilatationer. Otte procent var alvorlige og krævede multiple (6 - >10) dilatationer. Dannelsen af øsofagusstenose kan ikke reduceres eller elimineres ved brug af steroider.

4.9 Overdosering

PhotoBarr

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering af PhotoBarr. Den anbefalede dosis på 2 mg/kg i stedet for den anbefalede enkelt dosis blev givet to gange med to dages mellemrum (10 patienter) og tre gange inden for to uger (1 patient), uden at der blev rapporteret nogen betydende bivirkninger. Virkningerne af en overdosering på lysfølsomhedens varighed er ukendte. Laserbehandling bør ikke gives, hvis der administreres en overdosis af PhotoBarr. I tilfælde af en overdosis skal patienterne beskytte deres øjne og hud mod direkte sollys eller stærkt indendørs lys i 90 dage. På dette tidspunkt skal patienterne testes for resterende lysfølsomhed (se pkt. 4.4). Natriumporfimer er ikke dialysabelt.

Laserlys

Lysdoser på to til tre gange den anbefalede dosis har været administreret til nogle få patienter med overfladiske endobronchiale tumorer. En patient fik livstruende dyspnø, og de andre fik ingen betydende komplikationer. Forstærkede symptomer og beskadigelse af normalt væv kan forventes efter en overdosis af lys.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Sensibilisatorer til fotodynamisk/stråle-terapi, ATC-kode: L01XD01

Virkningsmekanisme

Natriumporfimer er en blanding af porfyrinenheder, der er bundet sammen i kæder af to til otte enheder. De cytotoxiske virkninger af natriumporfimer er lys- og oxygenafhængige. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr er en 2-trinsproces. Første trin er den intravenøse injektion af PhotoBarr. Clearance fra forskellige væv foregår i løbet af 40-72 timer, men tumorer, hud og organer i det retikuloendoteliale system (inklusive lever og milt) tilbageholder natriumporfimer i længere tid. Behandling af målområdet med laserlys af en bølgelængde på 630 nm udgør det andet trin i terapien. Tumor- og dysplasi-vævs selektivitet i behandlingen kan til dels opstå gennem selektiv retention af natriumporfimer, men hovedsageligt gennem en selektiv tildeling af lys. Cellebeskadigelsen forårsaget af natriumporfimer PDT er en følge af formeringen af frie radikal-reaktioner. Radikal initiering kan opstå, når natriumporfimer absorberer lys og danner en porfyrinstimuleret tilstand. Spin-overførsel fra natriumporfimer til molekylært oxygen kan derpå generere singlet oxygen. Efterfølgende kan frie radikal-reaktioner danne superoxid og hydroxylradikaler. Tumorcelledød opstår også via iskæmisk nekrose sekundært til vaskulær okklusion, der viser sig at være delvist medieret af thromboxan A₂-frigørelse. Laserbehandlingen inducerer en fotokemisk, ikke en termisk effekt. Den nekrotiserende reaktion og det tilhørende inflammatoriske respons strækker sig over adskillige dage.

Klinisk virkning

I et kontrolleret klinisk forsøg blev en PhotoBarr PDT + OM (omeprazol) patientgruppe (n=183) sammenlignet med en gruppe patienter, der kun fik OM (n=70). Patienter, der indgik i denne undersøgelse, skulle have biopsi-verificeret HGD i Barretts øsofagus (BO). Patienter blev udelukket fra undersøgelsen, hvis der forekom invasiv øsofagus cancer, hvis de havde cancer i sygehistorien udover ikke-melanomisk hudcancer, eller hvis de tidligere havde fået PDT på øsofagus. Andre eksklusionskriterier var patienter hos hvem omeprazolterapi var kontraindiceret.

Patienter randomiseret til behandling med PDT fik PhotoBarr i en dosis på 2 mg/kg legemsvægt ved langsom intravenøs injektion over 3 til 5 minutter. En eller 2 laserlysbehandlinger blev givet efter PhotoBarr-injektion. Den første laserlys-session fandt sted 40-50 timer efter injektion, og den anden session, hvis den var indiceret, fandt sted 96-120 timer efter injektion. Samtidig administration af omeprazol (20 mg BID) begyndte mindst 2 dage før PhotoBarr-injektion. Patienter randomiseret til gruppen OM alene fik omeprazol pr. os 20 mg x 2 dagligt gennem hele undersøgelsen.

Patienterne blev fulgt hver 3. måned, indtil 4 konsekutive, endoskopiske biopsieresultater ved kvartårlig opfølgning var negative for HGD, og derpå to gange om året, indtil den sidst indgåede patient havde fuldført et minimum på 24 måneders opfølgningsevalueringer efter randomisering.

PhotoBarr PDT + OM var effektivt til eliminering af HGD hos patienter med BO. Ved den endelige analyse, udført ved et minimum på 24 måneders opfølgning, fremviste en statistisk signifikant procentdel af patienterne (77%) i PhotoBarr PDT + OM-gruppen fuldstændig fjernelse af HGD sammenlignet med 39% af patienterne i gruppen med OM alene ($p < 0,0001$). Tooghalvtreds procent af patienterne i PDT + OM-gruppen viste normalt pladeepitel, mens 59% havde fravær af dysplasi sammenlignet med henholdsvis 7% og 14% i OM alene gruppen ($p < 0,0001$). Disse resultater bekræfter dem, der er observeret efter et minimum på 6 måneders opfølgning, der viste fjernelse af HGD hos 72% af patienterne i PhotoBarr PDT + OM-gruppen sammenlignet med 31% i OM alene-gruppen. Enogfyrre procent af patienterne fremviste normalt pladeepitel, og 49% havde fravær af dysplasi.

Ved slutningen af den minimale opfølgning på to år var 13% i PhotoBarr PDT + OM-gruppen progredieret til cancer sammenlignet med 28% i OM alene gruppen i behandlingsintensiv (ITT)-populationen. Andelen af patienter, der progredierede til cancer i PhotoBarr PDT + OM-gruppen var statistisk lavere end i OM alene gruppen ($p = 0,0060$). Overlevelseskurverne viste, at patienterne i PhotoBarr PDT + OM-gruppen ved slutningen af hele opfølgningsperioden havde en 83% chance for at blive cancer-frie sammenlignet med en 53% chance for patienterne i OM alene gruppen. Sammenligning mellem overlevelseskurverne for de to behandlingsformer ved hjælp af log rank test viste en statistisk signifikant forskel mellem kurverne for de to grupper i ITT-populationen ($p = 0,0014$), hvilket viser en signifikant forsinkelse i progressionen til cancer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Natriumporfimers farmakokinetik er blevet undersøgt hos 12 patienter med endobronchial cancer og hos 23 raske forsøgspersoner (11 mænd og 12 kvinder), som fik indgivet 2 mg/kg natriumporfimer ved langsom intravenøs injektion. Plasmaprøver blev taget indtil 56 dage (patienter) eller 36 dage (frivillige) efter injektion.

Hos patienterne var den gennemsnitlige højeste plasmakoncentration ($C_{\max}$) 79,6 µg/ml (C.V. 61%, område 39-222), mens $C_{\max}$ hos de frivillige forsøgspersoner var 40 µg/ml og AUC_{inf} var 2.400 µg/h/ml.

Fordeling

In vitro-binding af natriumporfimer til humant serumprotein er omkring 90% og uafhængig af koncentrationen mellem 20 og 100 µg/ml.

Elimination

Natriumporfimer clears langsomt fra kroppen med en gennemsnitlig CL_T på 0,859 ml/h/kg (C.V. 53%) hos patienter.

Serumhenfaldet var bi-eksponentielt med en langsom fordelingsfase og en meget lang eliminationsfase, der startede 24 timer efter injektion. Den gennemsnitlige halveringstid ($t_{1/2}$) var 21,5 dage (CV 26%, område 264-672) hos patienter og 17 dage hos frivillige forsøgspersoner.

Særlige populationer

Indflydelsen af nedsat nyre- og leverfunktion på eksposition for natriumporfimer er ikke evalueret (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Kønnet har ingen indvirkning på farmakokinetiske parametre undtagen $t_{\max}$, som var cirka 1,5 timer for kvinder og 0,17 timer for mænd. På tidspunktet for den tilsigtede fotoaktivering 40-50 timer efter injektion var de farmakokinetiske profiler for natriumporfimer hos mænd og kvinder meget ens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Natriumporfimer var ikke mutagent i standard genotoksicitetstests i fravær af lys. Med lysaktivering var natriumporfimer mutagent i visse *in-vitro* tests.

Toksikologistudier vedrørende reproduktion var utilstrækkelige til at understøtte sikkerheden af natriumporfimer under graviditet, da der ikke var blevet anvendt lysaktivering. I disse studier forekom foetotoksicitet, men ikke teratogenicitet, hos rotter og kaniner kun ved evaluerede intravenøse doser (større end eller lig med 4 mg/kg) og ved større hyppighed (dagligt) i sammenligning med klinisk anvendelse.

Prækliniske studier viser, at udskillelsen af PhotoBarr-bestanddele primært foregår via fæces.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxyd (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Pulver: 3 år

Efter rekonstitution: anvendes straks (inden for 3 timer)

Efter rekonstitution skal PhotoBarr anvendes straks (inden for 3 timer) og beskyttes mod lys. Kemisk og fysisk holdbarhed i brug er påvist i 3 timer ved 23 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er ibrugtagningens opbevaringstid og -forhold inden anvendelsen brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er angivet på æsken og hætteglasset efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i den udvendige papæske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelse

75 mg pulver i et hætteglas (glastype I, 40 ml kapacitet) med en grå butylprop.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner til rekonstitution

PhotoBarr 75 mg hætteglas skal rekonstitueres med 31,8 ml 5% glukose injektionsvæske, opløsning, hvilket giver en endelig natriumporfimerkoncentration på 2,5 mg/ml i injektionsvæsken, opløsning.

Andre diluenter må ikke bruges. Undlad at blande PhotoBarr med andre lægemidler i den samme opløsning. Der skal rekonstitueres et tilstrækkeligt antal hætteglas til at forsyne patienten med en dosis på 2 mg/kg. Til de fleste patienter (op til 75 kg) vil to hætteglas PhotoBarr 75 mg være tilstrækkeligt. Et PhotoBarr 15 mg hætteglas vil være nødvendigt pr. 7,5 kg yderligere legemsvægt.

Spildt produkt og bortskaffelse

Spildt PhotoBarr skal tørres op med en fugtig klud. Kontakt med hud og øjne skal undgås på grund af risikoen for lysfølsomhedsreaktioner efter eksponering for lys; det anbefales at anvende gummihandsker og beskyttelsesbriller.

PhotoBarr er kun til éngangsbrug, og eventuel ubrugt opløsning skal bortskaffes.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Utsigtet eksponering

PhotoBarr er hverken et primært øjenirriterende middel eller et primært hudirriterende middel. Da PhotoBarr kan inducere lysfølsomhed, kan det dog irritere øjne og/eller hud i nærvær af stærkt lys. Det er vigtigt at undgå kontakt med øjne og hud under klargøringen og/eller administrationen. Som ved enhver terapeutisk overdosering skal utilsigtet overeksponerede personer beskyttes mod stærkt lys.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/272/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. marts 2004
Dato for seneste fornyelse: 4. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Frankrig

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale de nærmere detaljer vedrørende informationsmaterialet med de nationale, kompetente myndigheder for at sikre, at alle sundhedspersoner, som måtte ordinere og/eller udlevere PhotoBarr, har modtaget følgende:

- Ordinationsvejledning
- Ordinationspræparatsæt
- Administrations- og monitoreringsvejledning for professionelt sundhedspersonale
- Alarmkort
- Patientvejledning

Følgende *hovedelementer* skal inkluderes i informationsmaterialet:

Ordinationsvejledning og ordinationspræparatsæt

- Informationsredskaberne er udarbejdet til at hjælpe lægerne med at optimere risk/benefit-forholdet for porfimerbehandling.
- Patienterne må IKKE behandles med porfimer, hvis:
 - o de har en svær leversygdom.
 - o de har en tracheo-øsofageal eller broncho-øsofageal fistel.
 - o der er mistanke om erosioner af større blodkar.
- Der skal udvises forsigtighed, hvis patienterne har en moderat leversygdom.
- Før terapien påbegyndes:
 - o Patienten skal screenes med hensyn til hudtype.
 - o Patienterne skal være klar over, at porfimer har en lang halveringstid, samt at stoffet aktiveres af lys.
 - o Patienterne skal undgå at udsætte sig for lys i 60-90 dage efter eksponering.
 - o Alle patienter skal vide, at UV-blokering ikke effektivt blokerer synligt lys, som aktiverer porfimer.
 - o Patienterne skal kende til potentielle risikofaktorer (hudfølsomhedstype og nedsat leverfunktion).
 - o Patienterne skal have besked på at søge læge, hvis der opstår tegn/symptomer, der tyder på lysfølsomhed, under eller efter terapi med porfimer.

Administrations- og monitoreringsvejledning til sundhedspersoner

- Det er vigtigt at følge de korrekte trin til rekonstitution og administration af porfimer med stor nøjagtighed.

- Det er vigtigt at have en passende lysdosis og en korrekt indstillet laser.
- Ikke anvendte lægemidler eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.
- Sundhedspersoner skal kende de bivirkninger, der kan forekomme under eller kort efter behandling, og de skal vide, hvordan disse behandles.
- Patienterne skal advares om muligheden for langvarige bivirkninger, især lysfølsomhed, og om nødvendigheden af at søge lægehjælp, hvis de skulle opstå.
- Registrere patientens hudtype og dato for injektion på alarmkortet.

Alarmkort

- Dette kort skal vises til alle læger, der måtte behandle patienterne.
- At PhotoBarr
 - o Bliver i kroppen i 60-90 dage efter modtagelse af injektionen.
 - o Aktiveres af synligt lys.
 - o Der er en øget risiko for fotosensibilitet (lysfølsomhed).
 - o Eksponeret hud bliver rød og giver i de fleste tilfælde ubehag, men alvorlige tilfælde af lysfølsomhed er mulige.
 - o Almindelige solbeskyttelsesmidler på markedet forebygger ikke effektivt følsomhed over for lys.
 - o Lysfølsomhed kan kun forebygges ved at undgå udsættelse for sol i 90 dage efter at have modtaget injektionen med PhotoBarr.
- Du kan ikke få behandling med PhotoBarr, hvis du har en alvorlig leversygdom (f.eks. cirrose).
- Du skal screenes for hudtype.
- Plads på kortet til lægens registrering af hudtype og dato for injektion.

Patientvejledning

- Kort baggrundsbeskrivelse og introduktion af Barrets øsofagus og højt differentieret dysplasi.
- Forklaring af, hvad fotodynamisk terapi er.
- Patienterne skal fortælle det til deres læge, hvis de har en svær leversygdom, **før** de påbegynder behandling.
- At PhotoBarr
 - o Bliver i kroppen i 60-90 dage efter modtagelse af injektionen.
 - o Aktiveres af synligt lys.
 - o Der er en øget risiko for lysfølsomhed (følsomhed over for lys).
 - o Eksponeret hud bliver rød og giver i de fleste tilfælde ubehag, men alvorlige tilfælde af lysfølsomhed er mulige.
 - o Almindelige solbeskyttelsesmidler på markedet forebygger ikke effektivt følsomhed over for lys.
- Lysfølsomhed kan kun forebygges ved at undgå udsættelse for sol i 90 dage efter at have modtaget injektionen med PhotoBarr.
- Det er vigtigt, at patienterne fortæller det til lægen, hvis de udsættes for sollys efter at have fået behandling med PhotoBarr.
- Der er en række mulige bivirkninger, som patienterne skal være opmærksomme på.

• **ANDRE BETINGELSER**

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 2, Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Papæske – 15 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PhotoBarr 15 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Natriumporfimer

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 15 mg natriumporfimer. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 2,5 mg natriumporfimer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saltsyre, natriumhydroxyd (til pH-justering).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.
Beskyttes mod lys og anvendes inden for 3 timer efter rekonstitution.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/272/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas 15 mg - 7 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PhotoBarr 15 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Natriumporfimer
Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

15 mg

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Papæske – 75 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PhotoBarr 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Natriumporfimer

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 75 mg natriumporfimer. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 2,5 mg natriumporfimer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saltsyre, natriumhydroxyd (til pH-justering).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning, 1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.
Beskyttes mod lys og anvendes straks inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF

UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/272/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas 75 mg - 40 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PhotoBarr 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Natriumporfimer
Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

75 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

PhotoBarr 15 mg pulver til injektionsvæske, opløsning Natriumporfimer

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge PhotoBarr
3. Sådan skal De bruge PhotoBarr
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

PhotoBarr er en lysaktiveret medicin, der bruges i fotodynamisk terapi (PDT) i kombination med et ikke-brændende, rødt laserlys. PDT er en behandling, der er designet til specifikt at opsøge og tilintetgøre unormale celler.

PhotoBarr bruges til at fjerne højt differentieret dysplasi (celler med atypiske forandringer, der øger risikoen for at udvikle cancer) hos patienter med Barrett's øsofagus (spiserør).

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE PHOTOBARR

Brug ikke PhotoBarr

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for natriumporfimer, andre porfyriner eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført i pkt. 6 'PhotoBarr indeholder').
- hvis De lider af porfyri.
- hvis De har en åbning (fistel) mellem spiserøret og luftvejene.
- hvis De har åreknuder i Deres spiserørsvener eller erosion af andre større blodkar.
- hvis De har sår i Deres spiserør.
- hvis De har svære lever- eller nyreproblemer

Vær ekstra forsigtig med at bruge PhotoBarr

Tal med lægen, hvis et eller flere af følgende gælder for Dem:

- hvis De tager anden medicin (se nedenfor)
- hvis De har lever- eller nyreproblemer
- hvis der er grå stær i Deres familie
- hvis De er 75 år eller mere
- De har eller har haft hjerte- eller lungesygdom

PhotoBarr bør ikke bruges til børn og unge under 18 år på grund af manglende erfaring.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Visse andre lægemidler kan øge risikoen for lysfølsomhedsreaktioner som f.eks. antibiotika eller antidiabetika.

Brug af PhotoBarr sammen med mad og drikke

Laserlysbehandlingen vil medføre synkebesvær (smerter, kvalme og opkastning). Derfor bør De udelukkende indtage flydende føde i nogle få dage (i visse tilfælde indtil 4 uger).

Hvis De ikke kan spise eller drikke, eller hvis der kommer gentagne opkastninger, skal De vende tilbage til klinikken for at blive tilset.

Graviditet og amning

PhotoBarr bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Kvinder i fødedygtig alder skal bruge sikker antikonception, mens de får PhotoBarr og op til 90 dage efter at have fået PhotoBarr..

Du skal holde op med at amme, før du bruger PhotoBarr..

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at køre bil eller motorcykel eller arbejde med maskiner. Under lysbehandlingen får De muligvis beroligende medicin. I dette tilfælde skal De undgå enhver aktivitet, der kræver mental agtpågivenhed, såsom at køre bil eller betjene nogen maskine.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE PHOTOBARR

Hvordan virker fotodynamisk terapi (PDT)?

En PDT-kur består af én injektion med PhotoBarr plus én eller to laserlysbehandlinger. For at øge Deres responsrate kan De have behov for at få tre PDT-kure med mindst 90 dages mellemrum.

Injektion af PhotoBarr: De vil få én intravenøs injektion med PhotoBarr (2 mg pr. kg legemsvægt) 40 til 50 timer før laserlysbehandlingen. Den rødbrune opløsning injiceres langsomt over 3 til 5 minutter i en vene.

Laserlysbehandling: Lægen vil rette det røde laserlys (ikke en brændende laser) mod det involverede område ved hjælp af et endoskop (et instrument, der bruges til at se indvendig i visse dele af kroppen). De får måske en ny laserlysbehandling 96-120 timer efter den oprindelige injektion med PhotoBarr. De vil få et beroligende middel sammen med en lokalbedøvelse for at minimere ubehag.

Hvis De har glemt laserlysbehandlingen

Både medicinen og laserlyset er nødvendige, hvis terapien skal virke. Hvis De opdager, at De har glemt Deres aftale om laserbehandling, skal De kontakte Deres læge med det samme. Deres læge vil beslutte, hvordan behandlingen skal fortsættes.

Hvordan lysfølsomhedsreaktioner forebygges

Lysfølsomhedsreaktioner er meget almindelige bivirkninger for PhotoBarr (berører mere end 2 ud af 3 brugere). De består overvejende af solskoldningslignende reaktioner, let rødme på eksponeret hud, sædvanligvis i ansigtet og på hænderne. I **90 dage** efter Deres PhotoBarr-injektion skal De være forsigtig og undgå at eksponere hud og øjne for lys. Hvis De har leverproblemer, kan denne periode være længere.

Da PhotoBarr aktiveres af den røde del af lyset, beskytter solafskærmninger, der beskytter mod UV-lys (ultraviolet lys), ikke mod lysfølsomhedsreaktioner.

Direkte sollys

Kontrollér, at der er tilstrækkelige gardiner og rullegardiner i Deres hjem til at holde stærkt sollys ude, inden De tager afsted for at få Deres PhotoBarr-injektion. Hvis De går ud om dagen (selv på overskyede dage og under rejse i et køretøj), skal De tage følgende forholdsregler:

- Tildæk så meget af huden som muligt ved at bruge bluse med lange ærmer, lange bukser, sokker, sko, handsker og bredskygget hat.
- Beskyt øjnene med mørke solbriller.
- Husk at tage beskyttende tøj og solbriller med til Deres aftale, da De vil være lysfølsom, så snart injektionen er givet.

Indendørs lys:

Undgå direkte sollys eller stærkt indendørs lys inklusive tandlægelamper, operationslamper, uafskærmede lyspærer i nærheden eller neonlys.

Imidlertid er det godt at fremskynde den naturlige proces med inaktivering af medicinen i Deres krop ved at udsætte huden for normalt indendørs lys. De behøver ikke at opholde Dem i et mørkelagt rum.

Test af hudens lysfølsomhed

Ca. 90 dage efter injektionen med PhotoBarr skal De teste hudens lysfølsomhed på følgende måde:

Klip et 5 cm stort hul i en papirpose, som De lægger på Deres hånd eller Deres albue (ikke ansigtet). Eksponér et lille hudområde for sollys i 10 minutter.

Kontrollér, om der kommer røde mærker, hævelse eller blisterdannelse efter én dag.

- Hvis ingen af disse tegn forekommer på det eksponerede område, kan De gradvist gå tilbage til Deres normale udendørs aktiviteter, idet De begrænser Deres udsættelse for middagssolen.
- Hvis nogen af disse tegn ses, fortsætter De med at beskytte Dem mod stærkt lys i to uger mere, hvorefter De gentager hudtesten.

Hvis De tager på ferie et sted med mere solskin, skal De huske at gentage hudtesten, navnlig hvis nogle hudområder ikke har været udsat for sollys siden Deres PhotoBarr-behandling

4. BIVIRKNINGER

PhotoBarr kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alle patienter, som får PhotoBarr, bliver lysfølsomme (følsomme overfor lys) og skal tage forholdsregler til at undgå direkte sollys og stærkt indendørs lys (se *Hvordan lysfølsomhedsreaktioner forebygges* ovenfor).

Tal **øjeblikkeligt** med lægen:

- hvis De bemærker forandringer i Deres syn. Henvend Dem straks hos Deres øjenlæge.
- hvis De slet ikke kan synke, eller der forekommer gentagen opkastning.

Bivirkninger kan forekomme med visse hyppigheder, der defineres på følgende måde:

Meget almindelig:	optræder hos flere end 1 ud af 10 brugere
Almindelig:	optræder hos 1 til 10 ud af 100 brugere
Ikke almindelig:	optræder hos 1 til 10 ud af 1.000 brugere
Sjælden:	optræder hos 1 til 10 ud af 10.000 brugere
Meget sjælden:	optræder hos færre end 1 ud af 10.000 brugere
Ikke kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Meget almindelige bivirkninger

- Feber.
- Lysfølsomhedsreaktioner (se pkt. 3).
- Opkastning, kvalme.
- Strammende fornemmelse i spiserøret, synkebesvær eventuelt med smerter.
- Forstoppelse, dehydrering

Almindelige bivirkninger

- Rygsmerter, smerter i arme og ben, behandlingsrelateret smerte.
- Hovedpine, fornemmelse af nervøsitet, prikken, søvnbesvær.

- Stivhed i maven, mavesmerter, opkastning af blod.
- Sygdom i spiserøret såsom sår, irritation eller en sammensnørende fornemmelse.
- Løs afføring, mørk, tjæreagtig afføring, ondt i halsen, hikke, bøvsen.
- Væske i brystet, brystsmarter, hurtig hjerterytme, kortåndethed, feberrystelser, kuldegysninger.
- Vægttab, nedsat appetit, træthedsfornemmelse, tab af smag.
- Sår på huden, udslæt, kløe, nældefeber, ændring i hudfarve, rifter, ar, vævsafvigelse, buler på huden, meget små cyster på huden, tør og skrøbelig hud.

Ikke almindelige bivirkninger

- Åndedrætsbesvær, fald i iltniveau, kvælningfornemmelse, hævelse af luftvejene, væske i luftvejene, kortåndethed under fysisk aktivitet, hvæsen, hoste med slim, hoste med blod, tæt næse.
- Lungeinfektion, bihuleinfektion.
- Brystsmarter eller hjerteanfald, højt blodtryk eller lavt blodtryk, ubehag i brystet.
- Anomale blodprøver, herunder øget antal hvide blodlegemer, lave kaliumniveauer.
- Blødning, blodtab, øget tendens til blå mærker.
- Udvikling af bryster hos mænd, manglende evne til at lade vandet, temperaturintolerance, koldsved, natlige svedeture.
- Udbredt hævelse, udbredte smerter, muskelskeletale brystsmarter, ledstivhed, betændelse i hæle.
- Rysten, uro, svimmelhedsfornemmelse, følelsesløshed, hedefornemmelse, følelse af at være svag, utilpashed.
- Høretab, ringen for ørerne, hævelse af øjne, øjensmerter.
- Udslæt, rødme på injektionsstedet, svampeinfektion i negle, hudinfektion, blisterdannelse, hudkløen, faste, fibrøse godartede hudsvulster opstået i ar, smerte i ar, skurv, hudorme, anomal hårvækst.

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

- Lungeinfektion
- Nedsat antal røde blodlegemer
- **Grå stær**
- Læsioner i tarmen, unormal åbning mellem luftrøret og spiserøret
- Overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion)
- Blodpropper, blokerede arterier, inflammation (betændelseslignende tilstand) i en vene

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke PhotoBarr efter den udløbsdato, der står på æske og hætteglas efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i den udvendige æske for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution skal PhotoBarr bruges straks (inden for 3 timer) og beskyttes mod lys. Kemisk og fysisk holdbarhed i brug er påvist i 3 timer ved 23 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er ibrugtagningens opbevaringstid og -forhold inden anvendelsen brugerens ansvar.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

PhotoBarr indeholder

- Aktivt stof: natriumporfimer. Hvert hætteglas indeholder 15 mg natriumporfimer.
- Øvrige indholdsstoffer: saltsyre og/eller natriumhydroxyd (til justering af pH).

Udseende og pakningstørrelser

PhotoBarr er et rødbrunt pulver til injektionsvæske, opløsning.

Ét hætteglas pr. pakke til éngangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Axcan Pharma International B.V., Engelenkampstraat 72, NL-6131JJ Sittard, Holland

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Oplysninger om PhotoBarr kan fås hos indehaveren af markedsføringstilladelsen.

De kan finde yderligere information om PhotoBarr på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

PhotoBarr 75 mg pulver til injektionsvæske, opløsning Natriumporfimer

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge PhotoBarr
3. Sådan skal De bruge PhotoBarr
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

PhotoBarr er en lysaktiveret medicin, der bruges i fotodynamisk terapi (PDT) i kombination med et ikke-brændende, rødt laserlys. PDT er en behandling, der er designet til specifikt at opsøge og tilintetgøre unormale celler.

PhotoBarr bruges til at fjerne højt differentieret dysplasi (celler med atypiske forandringer, der øger risikoen for at udvikle cancer) hos patienter med Barretts øsofagus (spiserør).

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE PHOTOBARR

Brug ikke PhotoBarr

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for natriumporfimer eller andre porfyriner eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført i pkt. 6 'PhotoBarr indeholder').
- hvis De lider af porfyri.
- hvis De har en åbning (fistel) mellem spiserøret og luftvejene.
- hvis De har åreknuder i Deres spiserørsvener eller erosion af andre større blodkar.
- hvis De har sår i Deres spiserør.
- hvis De har svære lever- eller nyreproblemer

PhotoBarr bør ikke bruges til børn og unge under 18 år på grund af manglende erfaring.

Vær ekstra forsigtig med at bruge PhotoBarr

Tal med lægen, hvis et eller flere af følgende gælder for Dem:

- hvis De tager anden medicin (se nedenfor)
- hvis De har lever- eller nyreproblemer
- hvis der er grå stær i Deres familie
- hvis De er 75 år eller mere
- hvis De har eller har haft hjerte- eller lungesygdom

PhotoBarr bør ikke bruges til børn og unge under 18 år på grund af manglende erfaring.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Visse andre lægemidler kan øge risikoen for lysfølsomhedsreaktioner som f.eks. antibiotika eller antidiabetika.

Brug af PhotoBarr sammen med mad og drikke

Laserlysbehandlingen vil medføre synkebesvær (smerter, kvalme og opkastning). Derfor bør De udelukkende indtage flydende føde i nogle få dage (i visse tilfælde indtil 4 uger).

Hvis De ikke kan spise eller drikke, eller hvis der kommer gentagne opkastninger, skal De vende tilbage til klinikken for at blive tilset.

Graviditet og amning

PhotoBarr bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Kvinder i fødedygtig alder skal bruge sikker antikonception, mens de får PhotoBarr og op til 90 dage efter at have fået PhotoBarr.

Du skal holde op med at amme, før du bruger PhotoBarr.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at køre bil eller motorcykel eller arbejde med maskiner. Under lysbehandlingen får De muligvis beroligende medicin. I dette tilfælde skal De undgå enhver aktivitet, der kræver mental agtpågivenhed, såsom at køre bil eller betjene nogen maskine.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE PHOTOBARR

Hvordan virker fotodynamisk terapi (PDT)?

En PDT-kur af én injektion med PhotoBarr plus en eller to laserlysbehandlinger. For at øge Deres responsrate kan De have behov for at få tre PDT-kure med mindst 90 dages mellemrum.

Injektion af PhotoBarr: De vil få en intravenøs injektion med PhotoBarr (2 mg pr. kg legemsvægt) 40 til 50 timer før laserlysbehandlingen. Den rødbrune opløsning injiceres langsomt over 3 til 5 minutter i en vene.

Laserlysbehandling: Lægen vil rette det røde laserlys mod det involverede område ved hjælp af et endoskop (et instrument, der bruges til at se indvendig i visse dele af kroppen). De får måske en ny laserlysbehandling 96-120 timer efter den oprindelige injektion med PhotoBarr. De vil få et beroligende middel sammen med en lokalbedøvelse for at minimere ubehag.

Hvis De har glemt laserlysbehandlingen

Både medicinen og laserlyset er nødvendige, hvis terapien skal virke. Hvis De opdager, at De har glemt Deres aftale om laserbehandling, skal De kontakte Deres læge med det samme. Deres læge vil beslutte, hvordan behandlingen skal fortsættes.

Hvordan lysfølsomhedsreaktioner forebygges

Lysfølsomhedsreaktioner er meget almindelige bivirkninger for PhotoBarr (berører mere end 2 ud af 3 brugere). De består overvejende af solskoldningslignende reaktioner, let rødme på eksponeret hud, sædvanligvis i ansigtet og på hænderne. I **90 dage** efter Deres PhotoBarr-injektion skal De være forsigtig og undgå at eksponere hud og øjne for lys. Hvis De har leverproblemer, kan denne periode være længere.

Da PhotoBarr aktiveres af den røde del af lyset, beskytter solafskærmninger, der beskytter mod UV-lys (ultraviolet lys), ikke mod lysfølsomhedsreaktioner.

Direkte sollys

Kontrollér, at der er tilstrækkelige gardiner og rullegardiner i Deres hjem til at holde stærkt sollys ude, inden De tager afsted for at få Deres PhotoBarr-injektion. Hvis De går ud om dagen (selv på overskyede dage og under rejse i et køretøj), skal De tage følgende forholdsregler:

- Tildæk så meget af huden som muligt ved at bruge bluse med lange ærmer, lange bukser, sokker, sko, handsker og bredskygget hat.
- Beskyt øjnene med mørke solbriller.
- Husk at tage beskyttende tøj og solbriller med til Deres aftale, da De vil være lysfølsom, så snart injektionen er givet.

Indendørs lys:

Undgå direkte for sollys eller stærkt indendørs lys inklusive tandlægelamper, operationslamper, uafskærmede lyspærer i nærheden eller neonlys.

Imidlertid er det godt at fremskynde den naturlige proces med inaktivering af medicinen i Deres krop ved at udsætte huden for normalt indendørs lys. De behøver ikke at opholde Dem i et mørkelagt rum.

Test af hudens lysfølsomhed

Ca. 90 dage efter injektionen med PhotoBarr skal De teste hudens lysfølsomhed på følgende måde:

Klip et 5 cm stort hul i en papirpose, som De lægger på Deres hånd eller Deres albue (ikke ansigtet). Eksponér et lille hudområde for sollys i 10 minutter.

Kontrollér, om der kommer røde mærker, hævelse eller blisterdannelse efter en dag.

- Hvis ingen af disse tegn forekommer på det eksponerede område, kan De gradvist gå tilbage til Deres normale udendørs aktiviteter, idet De begrænser Deres udsættelse for middagssolen.
- Hvis nogen af disse tegn ses, fortsætter De med at beskytte Dem mod stærkt lys i to uger mere, hvorefter De gentager hudtesten.

Hvis De tager på ferie et sted med mere solskin, skal De huske at gentage hudtesten, navnlig hvis nogle hudområder ikke har været udsat for sollys siden Deres PhotoBarr-behandling

4. BIVIRKNINGER

PhotoBarr kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alle patienter, som får PhotoBarr, bliver lysfølsomme (følsomme overfor lys) og skal tage forholdsregler til at undgå direkte sollys og stærkt indendørs lys (se *Hvordan lysfølsomhedsreaktioner forebygges* ovenfor).

Tal **øjeblikkeligt** med lægen:

- hvis De bemærker forandringer i Deres syn. Henvend Dem straks hos Deres øjenlæge.
- hvis De slet ikke kan synke, eller der forekommer gentagen opkastning.

Bivirkninger kan forekomme med visse hyppigheder, der defineres på følgende måde:

Meget almindelig:	optræder hos flere end 1 ud af 10 brugere
Almindelig:	optræder hos 1 til 10 ud af 100 brugere
Ikke almindelig:	optræder hos 1 til 10 ud af 1.000 brugere
Sjælden:	optræder hos 1 til 10 ud af 10.000 brugere
Meget sjælden:	optræder hos færre end 1 ud af 10.000 brugere
Ikke kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Meget almindelige bivirkninger

- Feber.
- Lysfølsomhedsreaktioner (se pkt. 3).
- Opkastning, kvalme.
- Strammende fornemmelse i spiserøret, synkebesvær eventuelt med smerter.
- Forstoppelse, dehydrering

Almindelige bivirkninger

- Rygsmerter, smerter i arme og ben, behandlingsrelateret smerte.
- Hovedpine, fornemmelse af nervøsitet, prikken, søvnbesvær.
- Stivhed i maven, mavesmerter, opkastning af blod.
- Sygdom i spiserøret såsom sår, irritation eller en sammensnørende fornemmelse.
- Løs afføring, mørk, tjæreagtig afføring, ondt i halsen, hikke, bøvsen.
- Væske i brystet, brystsmarter, hurtig hjerterytme, kortåndethed, feberystelser, kuldegysninger.
- Vægttab, nedsat appetit, træthedsfornemmelse, tab af smag.
- Sår på huden, udslæt, kløe, nældefeber, ændring i hudfarve, rifter, ar, vævsafvigelse, buler på huden, meget små cyster på huden, tør og skrøbelig hud.

Ikke almindelige bivirkninger

- Åndedrætsbesvær, fald i iltniveau, kvælningfornemmelse, hævelse af luftvejene, væske i luftvejene, kortåndethed under fysisk aktivitet, hvæsen, hoste med slim, hoste med blod, tæt næse.
- Lungeinfektion, bihuleinfektion.
- Brystsmarter eller hjerteanfald, højt blodtryk eller lavt blodtryk, ubehag i brystet.
- Anomale blodprøver, herunder øget antal hvide blodlegemer, lave kaliumniveauer.
- Blødning, blodtab, øget tendens til blå mærker.
- Udvikling af bryster hos mænd, manglende evne til at lade vandet, temperaturintolerance, koldsved, natlige svedeture.
- Udbredt hævelse, udbredte smerter, muskelskeletale brystsmarter, ledstivhed, betændelse i hæle.
- Rysten, uro, svimmelhedsfornemmelse, følelsesløshed, hedefornemmelse, følelse af at være svag, utilpashed.
- Høretab, ringen for ørerne, hævelse af øjne, øjensmerter.
- Udslæt, rødme på injektionsstedet, svampeinfektion, negle, hudinfektion, blisterdannelse, hudkløen, faste, fibrøse godartede hudsvulster opstået i ar, smerte i ar, skurv, hudorme, anomal hårvækst.

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

- Lungeinfektion
- Nedsat antal røde blodlegemer
- Grå stær
- Læsioner i tarmen, unormal åbning mellem luftrøret og spiserøret
- Overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion)
- Blodpropper, blokerede arterier, inflammation (betændelseslignende tilstand) i en vene

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke PhotoBarr efter den udløbsdato, der står på æske og hætteglas efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i den udvendige æske for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution skal PhotoBarr bruges straks (inden for 3 timer) og beskyttes mod lys. Kemisk og fysisk holdbarhed i brug er påvist i 3 timer ved 23 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er ibrugtagningens opbevaringstid og -forhold inden anvendelsen brugerens ansvar.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

PhotoBarr indeholder

- Aktivt stof: natriumporfimer. Hvert hætteglas indeholder 75 mg natriumporfimer.
- Øvrige indholdsstoffer: saltsyre og/eller natriumhydroxyd (til justering af pH).

Udseende og pakningstørrelser

PhotoBarr er et rødbrunt pulver til injektionsvæske, opløsning.

Ét hætteglas pr. pakke til éngangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Axcan Pharma International B.V., Engelenkampstraat 72, NL-6131JJ Sittard, Holland

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Oplysninger om PhotoBarr kan fås hos indehaveren af markedsføringstilladelsen.

De kan finde yderligere information om PhotoBarr på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg