

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PhotoBarr 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 15 mg Porfimer-Natrium. Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter der Lösung Porfimer-Natrium 2,5 mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Ein dunkelrotes bis rotbraunes, gefriergetrocknetes Pulver oder Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Photodynamische Therapie (PDT) mit PhotoBarr ist indiziert zur Ablation von hochgradigen Dysplasien (HGD) bei Patienten mit Barrett-Ösophagus (BO).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr sollte nur von einem Arzt oder unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung auf dem Gebiet der endoskopischen Laserverfahren durchgeführt werden. Das Arzneimittel darf nur bei sofortiger Verfügbarkeit von erfahrenem Personal und Ausrüstung für die Beurteilung und Therapie von Anaphylaxien verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis PhotoBarr ist 2 mg/kg Körpergewicht.

Rekonstituierte PhotoBarr Lösung (ml) = $\frac{\text{Patientengewicht in kg} \times 2}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{Patientengewicht}$

Nach Rekonstitution ist PhotoBarr eine dunkelrote bis rötlichbraune, opake Lösung.

Nur Lösungen ohne Partikel und ohne sichtbare Zeichen von Zersetzung dürfen verwendet werden.

Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr ist ein zweistufiger Prozess, welcher sowohl die Anwendung des Arzneimittels als auch die von Licht erfordert. Jede PDT-Sitzung besteht aus einer Injektion plus einer oder zwei Lichtanwendungen.

Falls die HGD anhält, können weitere Behandlungssitzungen (bis maximal drei Behandlungssitzungen) verabreicht werden (mindestens durch 90 Tage voneinander getrennt), um das Ergebnis zu verbessern. Dabei muss das erhöhte Risiko einer Strikturbildung berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1) werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung hängt mit der Häufigkeit der verabreichten PDT-Zyklen zusammen. Patienten, die einen PDT-Zyklus erhielten, hatten ein größeres Risiko für eine maligne Entartung als Patienten, die zwei oder drei PDT-Zyklen (50 % vs. 39 % bzw. 11 %) erhielten.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstruktion vor der Anwendung finden sich in Abschnitt 6.6.

Ärzte sollten im Gebrauch der PDT unterwiesen werden. Die erste Stufe der PDT ist die langsame intravenöse Injektion von PhotoBarr. Die zweite Stufe der Therapie ist die Bestrahlung mit Laserlicht 40-50 Stunden nach der Injektion mit PhotoBarr. Die Patienten können eine zweite Laserbestrahlung 96-120 Stunden nach der ersten Anwendung erhalten.

PhotoBarr muss rekonstituiert und als einmalige, langsame Injektion über 3 bis 5 Minuten angewendet werden. Wenn versehentlich paravenös injiziert wurde, kann das paravenöse Gewebe geschädigt werden. Daher ist dafür zu sorgen, dass paravenöse Injektionen vermieden werden. Wenn dies dennoch geschieht, muss dieser Bereich mindestens 90 Tage vor Licht geschützt werden. Vorteile einer Injektion anderer Substanzen in den Ort der Paravasation sind nicht bekannt.

Ca. 40-50 Stunden nach der PhotoBarr-Injektion sollte Licht durch einen Faseroptik-Diffusor, welcher durch den Zentralkanal eines Zentrierballons geführt wird, ausgesandt werden. Die Auswahl der Faseroptik-Ballon-Diffusorkombination hängt von der Länge des zu behandelnden Ösophagus ab (Tabelle 1).

Tabelle 1. Faseroptik-Diffusor-Ballonkombination^a

Behandelte Barrett-Mukosa Länge (cm)	Faseroptik-Diffusorgröße (cm)	Ballon Fenstergröße (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Wenn immer möglich, sollte das zur Behandlung gewählte BO-Segment am proximalen und distalen Ende einen Rand von einigen mm von normalem Gewebe enthalten.

Lichtdosierung

Die Photaktivierung wird durch die gesamte zugeführte Lichtmenge kontrolliert. Die Zielsetzung besteht darin, alle Bereiche der HGD und die gesamte Länge des BO zu exponieren und zu behandeln. Die angewandte Lichtdosis beträgt 130 Joule/cm (J/cm) der Diffusorlänge, wenn ein Zentrierballon verwendet wird. Basierend auf vorklinischen Studien, liegt die akzeptable Lichtintensität für die Ballon-Diffusorkombination im Bereich zwischen 175-270 mW/cm des Diffusors.

Um die Lichtmenge zu berechnen, wird die folgende spezifische Lichtdosimetriegleichung für alle Faseroptik-Diffusoren verwendet:

$$\text{Die Lichtdosis (J/cm)} = \frac{\text{Energieabgabe vom Diffusor (W)} \times \text{Behandlungsdauer (sec)}}{\text{Diffusorlänge (cm)}}$$

Tabelle 2 liefert die Einstellungen, die verwendet würden, um die Dosis innerhalb der kürzesten Zeit (Lichtintensität von 270 mW/cm) abzugeben. Eine zweite Option (Lichtintensität von 200 mW/cm) wurde ebenfalls eingeschlossen, wo es notwendig ist, Laser mit einer Gesamtkapazität, die unter 2,5 W liegt, anzupassen.

Tabelle 2. Faseroptik-Energieabgabe und Behandlungsdauer, die erforderlich ist, um 130 J/cm der Diffusorlänge unter Verwendung des Zentrierballons zu liefern

Ballonfensterlänge (cm)	Diffusorlänge (cm)	Lichtintensität (mW/cm)	Erforderliche Energieabgabe des Diffusors^a (W)	Behandlungsdauer (sec)	Behandlungsdauer (min:sec)
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 Gemessen durch Eintauchen des Diffusors in der Küvette in ein Energiemessgerät und langsame Erhöhung der Laserenergie. Anmerkung: Nicht mehr als das 1,5-fache der erforderlichen Diffusor-Energieabgabe des Lasers sollte benötigt werden. Wenn mehr als dies erforderlich ist, sollte das Gerät überprüft werden.

Kurze Faseroptik-Diffusoren ($\leq 2,5$ cm) sollen verwendet werden, um Knötchen mit 50 J/cm Diffusorlänge vor der regulären Ballonbehandlung in der ersten Laserlichtsitzung vorzubehandeln oder zur Nachbehandlung von "ausgelassenen" Bereichen nach der ersten Lichttherapiesitzung. Für diese Behandlung wird der Faseroptik-Diffusor ohne Ballon verwendet und eine Lichtintensität von 400 mW/cm sollte verwendet werden. Tabelle 3 führt die geeignete Faseroptik-Energieabgabe und die Behandlungszeiten bei einer Lichtintensität von 400 mW/cm auf.

Tabelle 3. Kurze Faseroptik-Diffusoren, welche ohne Zentrierballon benutzt werden, um 50 J/cm der Diffusorlänge bei einer Lichtintensität von 400 mW/cm zu liefern

Diffusorlänge (cm)	Erforderliche Energieabgabe des Diffusors^a (W)	Behandlungsdauer (sec)	Behandlungsdauer (min:sec)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Gemessen durch Eintauchen des Diffusors in der Küvette in ein Energiemessgerät und langsame Erhöhung der Laserenergie. Anmerkung: Nicht mehr als das 1,5-fache der erforderlichen Diffusor-Energieabgabe des Lasers sollte benötigt werden. Wenn mehr als dies erforderlich ist, sollte das Gerät überprüft werden.

Erste Lichtanwendung

Maximal 7 cm der Barrett-Mukosa werden bei der ersten Lichttherapiesitzung unter Verwendung der geeigneten Größe des Zentrierballons und des Faseroptik-Diffusors (Tabelle 1) behandelt. Wenn immer es möglich ist, sollte das Segment, welches für die erste Lichtanwendung gewählt wird, alle Bereiche des HGD einschließen. Ebenso sollte, falls möglich, das BO-Segment, das für die erste Lichtanwendung gewählt wurde, einen Rand von normalem Gewebe von einigen Millimetern an dem proximalen und distalen Ende einschließen. Knötchen sollen mit Lichtdosen von 50 J/cm der Diffusorlänge mit einem kurzen (2,5 cm) Faseroptik-Diffusor, der direkt gegen das Knötchen platziert wird, vorbehandelt werden, worauf die Standard Ballonanwendung, wie oben beschrieben, folgt.

Wiederholte Lichtanwendung

Eine zweite Laserlichtanwendung kann an einem vorher behandelten Segment erfolgen, welches einen ausgelassenen Bereich aufweist (d. h. ein Bereich, welcher keine ausreichende Mukosa-Reaktion aufweist), indem man einen kurzen (2,5 cm) Faseroptik-Diffusor mit einer Lichtdosis von 50 J/cm an Diffusorlänge verwendet (siehe Tabelle 3). Das Behandlungsschema wird in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei Patienten mit BO > 7 cm sollte die verbleibende unbehandelte Länge an Barrett-Epithel mit einer zweiten PDT-Kur mindestens 90 Tage später behandelt werden.

Tabelle 4. Hochgradige Dysplasie im Barrett-Ösophagus von ≤ 7 cm

Verfahren	Untersuchungstag	Lichterzeugungsgeräte	Behandlungsplan
PhotoBarr-Injektion	Tag 1	nicht zutreffend	Aufnahme des Photosensibilisators
Laser-Lichttherapie	Tag 3 ^a	3, 5 oder 7 cm Ballon (130 J/cm)	Photoaktivierung
Laser-Lichttherapie	Tag 5	kurzer (2,5 cm) Faseroptik-Diffusor (50 J/cm)	Behandlung nur von "ausgelassenen" Bereichen

^aFür sich allein stehende Knötchen erhalten eine anfängliche Lichttherapie von 50 J/cm (mit einem kurzen Diffusor), bevor die Ballon-Lichttherapie gestartet wird.

Patienten können einen zweiten Zyklus mit PDT frühestens 90 Tage nach der Ersttherapie erhalten. Bis zu drei PDT-Zyklen (im Abstand von mindestens 90 Tagen) sollten an einem vorher behandelten Segment vorgenommen werden, falls es weiterhin eine HGD aufweist, oder an einem neuen Segment, wenn das anfängliche Barrett-Segment > 7 cm lang war. Sowohl das vorbehandelte als auch zusätzliche Segmente können in den gleichen "Lichttherapiesitzungen" behandelt werden, wenn die Gesamtlänge der Segmente, die mit der Ballon-Diffusorkombination behandelt wurden, nicht größer als 7 cm ist. Wenn ein vorher behandeltes Ösophagus-Segment nicht genügend ausgeheilt ist, oder die histologische Bewertung von Biopsien unklar ist, kann die nachfolgende PDT-Behandlung um weitere 1-2 Monate verschoben werden.

Es ist ausschlaggebend, einer exakten PhotoBarr-Dosierung und Lichtdosierung besondere Sorgfalt zu widmen, da eine falsche Berechnung der Arzneimitteldosis oder Lichtdosis zu einer weniger effektiven Behandlung führen oder einen nachteiligen Effekt beim Patienten hervorrufen kann. Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr sollte von Ärzten durchgeführt werden, die in der endoskopischen Anwendung der PDT geschult sind, und nur in solchen Abteilungen vorgenommen werden, die für dieses Verfahren ordnungsgemäß ausgerüstet sind.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

PhotoBarr wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Eine Dosisanpassung nach Alter ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Der Einfluss von Nierenfunktionsstörungen auf die Porfimer-Natrium Behandlung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Der Einfluss von Leberfunktionsstörungen unter der Porfimer-Natrium-Behandlung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Porphyrine oder einen der sonstigen Bestandteile

Porphyrie

Schwere Nieren- oder Leberschädigung

Ösophagus- oder Magenvarizen oder Patienten mit Ösophagusgeschwüren, die größer als 1 cm im Durchmesser sind

Tracheo-ösophageale oder broncho-ösophageale Fistel

Verdacht auf Erosion eines großen Blutgefäßes, da hierbei das Risiko für eine massive und potentiell tödliche Blutung besteht

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit und besonders die Unbedenklichkeit der PDT mit PhotoBarr wurden nicht bei Patienten nachgewiesen, die Gegenanzeigen gegenüber einer Ösophagektomie besitzen oder nicht dafür geeignet sind. Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr wurde ausschließlich bei Patienten untersucht, die keine schweren Krankheitserscheinungen wie Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium oder schwere Lungenerkrankungen aufweisen, welche die Eignung der Patienten für chirurgische Eingriffe in Frage stellen.

Bei klinischen Prüfungen wurde die PhotoBarr-PDT nur an Patienten getestet, die bezüglich einer ablativen Mucosa-Therapie nicht vorbehandelt waren. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit fehlgeschlagener Behandlung einer anderen lokalen, ablativen Mucosa-Therapie wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Patienten, die älter als 75 Jahre sind, können ein höheres Risiko von respiratorischen unerwünschten Ereignissen wie Pleuraerguß und Atemnot aufweisen.

Lungen- oder Herzerkrankungen

Patienten mit Lungen und Herzkrankheiten oder einer Anamnese dieser Erkrankungen müssen mit Vorsicht behandelt werden. Diese Patienten können ein höheres Risiko zur Entwicklung von herz- und lungenbezogenen unerwünschten Ereignissen wie Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Atemnot, Husten, Pleuraerguss, Pharyngitis, Atelektase und Ereignissen wie Dehydratation besitzen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Lichtempfindlichkeit

Alle Patienten, die PhotoBarr erhalten, werden lichtempfindlich sein und müssen für mindestens 90 Tage nach der Behandlung einige Vorsichtsmaßnahmen einhalten, um zu vermeiden, dass die Haut und die Augen direktem Sonnenlicht oder starker Innenbeleuchtung (von Untersuchungslampen, einschließlich Zahnarzlampen, Operationslampen, nicht abgeschirmten Glühlampen in großer Nähe, Neonlampen, usw.) ausgesetzt werden, da einige Patienten bis zu 90 Tagen oder länger lichtempfindlich bleiben können. Während dieser Zeit sollten die Patienten bei Aufenthalt im Freien dunkle Sonnenbrillen tragen, welche eine durchschnittliche Durchlässigkeit für weißes Licht von $< 4\%$ besitzen. Die Lichtempfindlichkeit beruht auf der restlichen Menge von photoaktiver Substanz, welche in allen Teilen der Haut vorhanden ist. Die Aussetzung der Haut gegenüber Umgebungslicht im Inneren von Räumen ist jedoch vorteilhaft, weil das verbleibende Arzneimittel durch lichtbedingtes "Ausbleichen" allmählich inaktiviert wird. Daher sollten Patienten sich während dieser Zeit nicht in einem abgedunkelten Raum aufhalten und sollten ermuntert werden, ihre Haut dem Raumlicht auszusetzen. Das Niveau der Lichtempfindlichkeit ist unterschiedlich für die verschiedenen Bereiche des Körpers, in Abhängigkeit davon, in welchem Maße diese vorher dem Licht ausgesetzt wurden. Bevor eine Hautpartie direkt dem Sonnenlicht oder starker Innenbeleuchtung ausgesetzt wird, muss der Patient diese auf verbliebene Lichtempfindlichkeit testen. Eine kleine Hautpartie sollte 10 Minuten lang dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Das Gewebe um die Augen kann empfindlicher sein und daher wird es nicht empfohlen, das Gesicht zum Testen zu verwenden. Wenn keine Lichtempfindlichkeitsreaktion (Erythem, Ödem, Blasenbildung) innerhalb von 24 Stunden auftritt, kann der Patient normale Außenaktivitäten allmählich wieder aufnehmen, wobei am Anfang weiterhin Vorsicht geboten ist und die Exposition gegenüber dem Licht nur allmählich zunehmen sollte. Wenn bei einem begrenzten Hauttest eine Lichtempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte der Patient weitere 2 Wochen die Vorsichtsmaßnahmen einhalten, bevor er den Test wiederholt. Wenn Patienten in ein anderes geographisches Gebiet mit mehr Sonnenschein reisen, sollten sie das Niveau der Lichtempfindlichkeit neu testen. Konventionelle Sonnenschutzmittel gegen UV (ultraviolettes) Licht

bieten keinen Schutz gegen Photosensibilitätsreaktionen, da die Photoaktivierung durch sichtbares Licht hervorgerufen wird.

Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind keine Daten zur Pharmakokinetik und Sicherheit verfügbar. Aufgrund der Hinweise für eine primäre hepatische/biliäre Elimination von photoaktiven Substanzen kann das Ausmaß von phototoxischen Reaktionen erhöht und die Dauer der Photosensitivität bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verlängert sein. PhotoBarr ist in Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Patienten mit leichten oder mäßigen Leberfunktionsstörungen sollten daraufhingewiesen werden, dass die Zeitspanne, in der die unten beschriebenen Vorbeugungsmaßnahmen notwendig sind, länger als 90 Tage sein kann.

Okuläre Reaktionen

Patienten sollten ermahnt werden, ihren Augenarzt zu Rate zu ziehen, wenn sie Veränderungen der Sehkraft nach Behandlung mit PhotoBarr feststellen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden berichtet. Im Falle einer allergischen Reaktion sind die erforderlichen (Standard-)Maßnahmen zu ergreifen, die PDT darf nicht wiederholt werden. Das Arzneimittel darf nur bei sofortiger Verfügbarkeit von erfahrenem Personal und Ausrüstung für die Beurteilung und Therapie von Anaphylaxien verwendet werden.

Nichtkardiale Thoraxschmerzen

Nach einer PDT-Behandlung kann es zu substernalen Brustschmerzen infolge einer Entzündungsreaktion an der Behandlungsstelle kommen. Solche Schmerzen können so intensiv sein, dass eine kurzfristige Verordnung von Opioidanalgetika gerechtfertigt sein kann.

Ösophagusstenose

Prophylaktische Anwendung von Corticosteroiden zur Reduzierung der Stenosenbildung während der PDT müssen vermieden werden, da es sich gezeigt hat, dass deren Anwendung die Stenosenbildung nicht reduziert, sondern verschlimmert.

Ernährung der Patienten

PhotoBarr verursacht regelmäßig Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit und Erbrechen. Daher sollte man die Patienten anweisen, während der ersten Tage (bis zu 4 Wochen) nach der Laserlichttherapie flüssige Nahrung aufzunehmen. Wenn die Aufnahme von Nahrung und Getränken unmöglich wird, oder wiederholtes Erbrechen erfolgt, müssen die Patienten angewiesen werden, in die Klinik zur Beurteilung zurückzukehren, und falls nötig, intravenöse Flüssigkeit erhalten.

Verwendung vor oder nach der Strahlentherapie

Wenn eine PDT-Behandlung vor oder nach einer Radiotherapie erfolgt, muss genügend Zeit zwischen den Therapien verstreichen, um sicher zu gehen, dass die Entzündungsreaktion, die während der ersten Therapie hervorgerufen wurde, abgeklungen ist, bevor man mit der zweiten Behandlung beginnt.

Thromboembolien

Es kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestehen, insbesondere bei längerer Immobilisation, nach größeren chirurgischen Eingriffen und bei Vorliegen weiterer Thromboembolierisiken.

Nachuntersuchungen

Daten über einen Langzeiteffekt von PhotoBarr (über zwei Jahre) sind im Augenblick nicht verfügbar. Die behandelnden Ärzte sollten sich auch darüber bewusst sein, dass ein Überwachsen erkrankter Bezirke mit Plattenepithel auftreten kann und dass das Risiko besteht, Krebs zu übersehen. Daher muss eine angemessene und strenge Überwachung fortgesetzt werden, trotz einer möglichen endoskopischen, teilweisen oder vollständigen Wiederherstellung der normalen Plattenepithel-Schleimhaut. In den klinischen Prüfungen mit PhotoBarr wurde alle drei Monate eine Nachuntersuchung vorgenommen oder alle sechs Monate, nachdem vier aufeinander folgende Biopsie-

Ergebnisse gezeigt hatten, dass keine hochgradige Dysplasie (siehe Abschnitt 5.1) mehr vorlag. Vorhandene Behandlungs- und Überwachungsrichtlinien müssen beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Photo-Barr wurden keine formalen Studien zur pharmakokinetischen Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Eine Studie zur Untersuchung pharmakodynamischer Wechselwirkungen hat gezeigt, dass Corticosteroide, welche vor oder gleichzeitig mit der PDT gegeben wurden, um Ösophagusstrikturen zu vermeiden, die Unbedenklichkeit der Behandlung herabsetzen können. Es ist möglich, dass eine gleichzeitige Anwendung anderer photosensibilisierender Mittel (z. B. Tetracycline, Sulfonamide, Phenothiazine, blutzuckersenkende Sulphonylharnstoffmittel, Thiazid-Diuretika, Griseofulvin und Fluorchinolone) die Lichtempfindlichkeitsreaktion steigert.

Die PhotoBarr-PDT verursacht direkte intrazelluläre Schäden, indem sie Radikalkettenreaktionen einleitet, welche die intrazellulären Membranen und Mitochondrien schädigen. Gewebeschäden resultieren auch von Ischämie als Folge einer Vasokonstriktion, Blutplättchenaktivierung, Blutplättchenaggregation und Blutgerinnung. Forschungsergebnisse sowohl bei Tieren und in Zellkulturen deuten darauf hin, dass viele aktive Substanzen die Effekte der PDT beeinflussen. Einige Beispiele dafür sind unten beschrieben. Vom Menschen stammende Daten sind nicht verfügbar, um diese Möglichkeiten zu bestätigen oder zurückzuweisen. Für Verbindungen, die aktive Sauerstoffarten neutralisieren oder Radikale abfangen, wie Dimethylsulfoxid, β -Carotin, Ethanol, Formiat und Mannitol, wird angenommen, dass sie die PDT-Aktivität verringern. Präklinische Daten deuten auch darauf hin, dass Gewebe-Ischämie, Allopurinol, Calciumkanalblocker und einige Prostaglandinsynthesehemmer die PhotoBarr-PDT störend beeinflussen. Arzneimittel, welche die Blutgerinnung, Vasokonstriktion oder Blutplättchenaggregation verringern, z. B. Thromboxan A₂-Hemmer, könnten die Wirksamkeit der PDT herabsetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Porfimer-Natrium liegen keine Daten über exponierte Schwangere vor. Ebenso liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Porfimer-Natrium sollte daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter sollten wirksame Empfängnisverhütungsmittel vor, während und mindestens 90 Tage nach der Behandlung anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Porfimer-Natrium in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Ratten geht Porfimer-Natrium in die Brustmilch über. Vor der Behandlung muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Für die PDT-Behandlung ist eventuell eine Sedierung notwendig. Infolgedessen gilt es, Vorsicht walten zu lassen. Patienten dürfen, falls sie für die Behandlung sediert wurden, nach der Lichttherapie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Alle Patienten, die PhotoBarr erhalten, werden lichtempfindlich und müssen Vorsichtsmaßnahmen einhalten, um Sonnenlicht und starke Innenbeleuchtung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). In einer "open label" pharmakokinetischen Studie wurden bei allen 24 gesunden Versuchspersonen Lichtempfindlichkeitsreaktionen festgestellt, welche sich durch erythematösen Ausschlag und Ödeme äußerten und leicht bis mäßig ausfielen. Die Lichtempfindlichkeitsreaktionen kamen hauptsächlich im Gesicht, an den Händen und im Halsbereich vor. Dies sind die Bereiche, welche für zufällige Sonneneinstrahlung am meisten empfänglich sind. Andere weniger häufige Hautsymptome wurden in Bereichen festgestellt, wo vorher schon Lichtempfindlichkeitsreaktionen vorgekommen sind. Dies waren verstärktes Haarwachstum, Hautverfärbung, Hautknötchen, Falten und Hautsprödigkeit. Diese Symptome können einem Zustand von Pseudoporphyrie zugeordnet werden (temporäre arzneimittelbedingte Lichtdermatose). Die Häufigkeit und Natur der Lichtempfindlichkeitsreaktionen, welche in dieser Studie festgestellt wurden, unterscheiden sich von der dokumentierten Häufigkeit in vorherigen klinischen Studien mit Krebspatienten (ca. 20 %) oder der spontan berichteten Häufigkeit bei der kommerziellen Verwendung von PhotoBarr (< 20 %). Es ist möglich, dass die längere Expositionszeit gegenüber dem Licht im klinischen Forschungsinstitut oder zufällige Exposition gegenüber dem Sonnenlicht nach der Entlassung für die große Häufigkeit der Lichtempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich ist. Der aktivere Lebensstil der gesunden und relativ jüngeren Versuchspersonen im Vergleich mit Krebspatienten kann ein ausschlaggebender Faktor für diese Lichtempfindlichkeitsreaktionen gewesen sein.

In der kontrollierten Studie zu BO mit HGD wurde die Behandlung mit PhotoBarr PDT plus Omeprazol (PDT+ OM) mit einer Gruppe verglichen, welche mit Omeprazol allein (OM allein) behandelt wurde. In der PDT + OM-Gruppe wurden 133 Patienten behandelt. Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Lichtempfindlichkeitsreaktionen (69 %), Ösophagus-Stenose (40 %), Erbrechen (32 %), Brustschmerzen, die nicht herzbedingt waren (20 %), Pyrexie (20 %), Schluckbeschwerden (19 %), Obstipation (13 %), Dehydratation (12) und Übelkeit (11 %). Die meisten dieser festgestellten Nebenwirkungen waren von leichter bis mäßiger Intensität.

b. Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Festgestellte Nebenwirkungen sind unten in der Tabelle 5 nach Organklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird definiert als: sehr häufig (> 1/10); häufig (> 1/100, < 1/10); gelegentlich (> 1/1000, < 1/100); nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5. Zusammenfassung der unerwünschten Reaktionen unter Porfimer-Natrium

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Bronchitis, Nagelmykose, Sinusitis, Hautinfektion
<i>Nicht bekannt:</i>	Pneumonie
<u>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Basalzellenkarzinom, Lentigo
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Leukozytose
<i>Nicht bekannt:</i>	Anämie
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
<i>Nicht bekannt:</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
<i>Sehr häufig:</i>	Dehydratation*
<i>Häufig:</i>	Appetitverlust, Störungen des Elektrolythaushalts
<i>Gelegentlich:</i>	Hypokalämie

<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	
<i>Häufig:</i>	Angstgefühl, Schlaflosigkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Ruhelosigkeit
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
<i>Häufig:</i>	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie
<i>Gelegentlich:</i>	Schwindel, Hypästhesie, Tremor
<u>Augenerkrankungen</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Augenreizung, Augenödem
<i>Nicht bekannt:</i>	Katarakt
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Taubheit, Tinnitus, Tinnitusverstärkung
<u>Herzerkrankungen</u>	
<i>Häufig:</i>	Tachykardie, Brustschmerz
<i>Gelegentlich:</i>	Angina pectoris, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Brustbeschwerden
<u>Gefäßerkrankungen</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Bluthochdruck, Hämorrhagie, Hitzewallungen, Hypotension, orthostatische Hypotension
<i>Nicht bekannt:</i>	Embolie, tiefe Venenthrombose, Phlebitis
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	
<i>Häufig:</i>	Pleuraerguss, Pharyngitis, Atelektase, Atemnot
<i>Gelegentlich:</i>	Brechreiz, Belastungsdyspnoe, Bluthusten, Hypoxie, Nasenverstopfung, Aspirationspneumonie, produktiver Husten, Atemdepression, Blutstau im Respirationstrakt, keuchende, Atmung
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
<i>Sehr häufig:</i>	erworbene Ösophagus-Stenose*, Erbrechen*, Dysphagie, Obstipation, Brechreiz*
<i>Häufig:</i>	Schluckauf, Odynophagie, Diarrhö, Dyspepsie, Speiseröhrenulkus, Bauchschmerzen (Oberbauch)*, Bauchschmerzen, Bluterbrechen, Speiseröhrenschmerz, Aufstoßen, Meläna (Teerstuhl), Speiseröhrenerkrankung, Erbrechen von Speisen, hartes Abdomen, Speiseröhrenkrampf, Oesophagitis.
<i>Gelegentlich:</i>	Lockerer Stuhlgang, ulzerierende Oesophagitis, Abdominal-Beschwerden, abdominelles Spannungsgefühl, Bauchschmerzen (Unterbauch), erworbene Pylorusstenose, aufgesprungene Lippen, Colitis, Blähungen, Gastritis, gastrointestinale Hämorrhagie, Mundgeruch, oesophageale Hämorrhagie, Speiseröhrenperforation.
<i>Nicht bekannt:</i>	Tracheo-ösophageale Fistel, gastrointestinale Nekrose
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	
<i>Sehr häufig:</i>	Lichtempfindlichkeitsreaktion
<i>Häufig:</i>	Juckreiz, Ausschlag, Hautsprödigkeit, Hautverfärbung, Hautgeschwür, Schuppendermatitis, trockene Haut, Hautgrieß, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Narben, Hauthyperpigmentierung, Hautläsion, Hautknötchen, Urtikaria
<i>Gelegentlich:</i>	Kalter Schweiß, Dermatitis, abnormales Haarwachstum, erhöhte Neigung zu Hämatomen, Wulstnarben, Nachtschweiß, Ausschlag (Lichtempfindlichkeit), makulärer Ausschlag, Schuppenausschlag, Schorf, Narbenschmerzen, Vitiligo.
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	
<i>Häufig:</i>	Rückenschmerzen, Gliederschmerzen
<i>Gelegentlich:</i>	Gelenkkontraktur, Bewegungsapparat eingeschränkt, muskuloskeletale Brustschmerzen, plantare Fasciitis
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Harnverhaltung
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Gynäkomastie
<u>Kongenitale familiäre und genetische Erkrankungen</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Pigmentierter Nävus

<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	
<i>Sehr häufig:</i>	Fieber
<i>Häufig:</i>	Rigor, Ermüdung
<i>Gelegentlich:</i>	Hitzewallung, Erythem am Injektionsort, Lethargie, Unwohlsein, periphere Ödeme, Schmerzen, grübchenförmige Ödeme, Temperaturintoleranz, Schwäche
<u>Untersuchungen</u>	
<i>Häufig:</i>	Gewichtsabnahme, erhöhte Körpertemperatur
<i>Gelegentlich:</i>	Blutalbumin herabgesetzt, Chlorid erhöht, Harnstoff erhöht, Hämatokrit herabgesetzt, Hämoglobin herabgesetzt, Sauerstoffsättigung herabgesetzt, Gesamtprotein herabgesetzt
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>	
<i>Häufig:</i>	Postprozedurale Schmerzen, Hautabschürfungen
<i>Gelegentlich:</i>	Blasenbildung, postprozedurale Hämorrhagie

*siehe Abschnitt c.

c. Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) der PhotoBarr PDT + OM-Gruppe wurden 44 (23,1 %) als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend anerkannt. Die am häufigsten festgestellte SUE, die als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend anerkannt wurde, war Dehydratation (4 %), welche bei 5 Patienten auftrat. Die Mehrzahl der SUEs, welche auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8 % - 11 Patienten), spezifischer Brechreiz (3 % - 4 Patienten), Erbrechen (3 % - 4 Patienten) und Schmerzen im Oberbauch (2 % - 2 Patienten).

Die Mehrzahl der als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend zugeordneten Ösophagusstenosen (welche eine Verengung der Speiseröhre und Speiseröhrenstriktur einschließt) in der PDT + OM-Gruppe waren leicht oder mäßig (92 %). Alle Fälle von Strikturen wurden als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingeordnet, von diesen wurden 1 % als schwerwiegend angesehen.

Während des ersten Behandlungszyklus wurde das Auftreten von Ösophagusstrikturen mit einem Prozentsatz von 12 % festgestellt. Der Prozentsatz stieg auf 32 % bei der zweiten Behandlungsphase, besonders in den Gebieten, wo die zweite Behandlung den Bereich der ersten Behandlung überlappte, und betrug 10 % für jene Fälle, welche eine dritte Behandlungsphase absolvierten. Die Mehrzahl der Fälle war leicht bis mäßig und konnte durch 1-2 Speiseröhrendilatationen beherrscht werden. Acht Prozent waren schwer und erforderten mehrfache (6 - >10) Dilatationen. Die Bildung von Ösophagusstenosen konnte durch die Anwendung von Steroiden weder reduziert noch eliminiert werden.

4.9 Überdosierung

PhotoBarr

Es liegt keine Information über Fälle von Überdosierung bei PhotoBarr vor. Eine höhere als die empfohlene einmalige Arzneimitteldosis, nämlich zwei 2 mg/kg Dosen mit 2 Tagen Abstand (10 Patienten) und drei 2 mg/kg Dosen innerhalb von zwei Wochen (1 Patient) wurden toleriert, ohne dass beachtenswerte Nebenwirkungen berichtet wurden. Wirkungen einer Überdosierung während der Dauer der Lichtempfindlichkeit sind unbekannt. Laserbehandlung darf nicht vorgenommen werden, wenn eine Überdosierung von PhotoBarr angewendet wurde. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient seine Augen und die Haut vor direktem Sonnenlicht oder heller Innenbeleuchtung 90 Tage schützen. Nach dieser Zeit sollte der Patient den Test auf restliche Lichtempfindlichkeit durchführen (siehe Abschnitt 4.4). Porfimer-Natrium ist nicht dialysierbar.

Laserlicht

Lichtdosen vom zwei- bis dreifachen der empfohlenen Dosis wurden an einige Patienten mit oberflächlichem Endobronchialtumor verabreicht. Ein Patient erlitt eine lebensbedrohliche Atemnot

und der andere hatte keine wesentlichen Komplikationen. Eine Verstärkung der Symptome und Schädigung des gesunden Gewebes können von einer Überdosis von Licht erwartet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie, ATC-Code: L01XD01

Wirkungsweise

Porfimer-Natrium ist eine Mischung von Porphyrin-Einheiten, die aus Ketten von zwei bis acht Einheiten besteht. Die zytotoxischen Wirkungen von Porfimer-Natrium sind licht- und sauerstoffabhängig. Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr ist ein 2-Stufenprozess. Die erste Stufe ist die intravenöse Injektion von PhotoBarr. Clearance aus einer Reihe von Geweben erfolgt im Verlauf von 40-72 Stunden. Jedoch halten Tumore, Haut und Organe des retikuloendothelialen Systems (einschließlich Leber und Milz) Porfimer-Natrium über längere Zeit zurück. Belichtung des Zielbereichs mit Laserlicht von 630 nm Wellenlänge stellt die zweite Stufe der Therapie dar. Die Therapieselektivität für Tumore und dysplastisches Gewebe kann zum Teil auf die selektive Retention von Porfimer-Natrium zurückgeführt werden, jedoch erfolgt sie hauptsächlich durch die selektive Belichtung. Die Zellschädigung, welche von Porfimer-Natrium verursacht wird, ist eine Folge der Ausbreitung von freien Radikalen. Die Radikalbildung kann erfolgen, nachdem Porfimer-Natrium Licht absorbiert hat, um ein Porphyrinmolekül im angeregten Zustand zu erzeugen. Spintransfer von Porfimer-Natrium auf molekularen Sauerstoff kann danach einwertigen Sauerstoff erzeugen. Die nachfolgenden Reaktionen von freien Radikalen können zur Bildung von Superoxid- und Hydroxylradikalen führen. Der Tumorzelltod kann auch durch ischämische Nekrose, welche bei Gefäßverschluss auftritt, erfolgen. Die Gefäßkonstriktion wird teilweise durch Freisetzung von Thromboxan A₂ ausgelöst. Die Laserbehandlung verursacht einen photochemischen, keinen thermischen Effekt. Die nekrotische Reaktion und die damit ausgelöste Entzündung entwickeln sich über mehrere Tage.

Klinische Wirksamkeit

In einer kontrollierten klinischen Studie wurde eine PDT + OM (Omeprazol)-Patientengruppe (n=183) mit einer Gruppe von Patienten (n=70), die OM allein erhielt, verglichen. Für diese Studie waren Patienten aufnahmeberechtigt, die eine durch Biopsie nachgewiesene HGD im Barrett-Ösophagus (BO) besaßen. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn ein invasives Ösophaguskarzinom vorhanden war, wenn sie eine Anamnese von Krebs, außer nicht melanomartigen Hautkrebs hatten, oder wenn sie vorher eine Ösophagus-PDT erhalten hatten. Andere Ausschlusskriterien waren Patienten mit bekannter Kontraindikation gegenüber Omeprazol.

Patienten, die für die PDT-Behandlung randomisiert waren, erhielten PhotoBarr mit einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht durch langsame intravenöse Injektion über drei bis fünf Minuten. Ein oder zwei Laserbehandlungen wurden nach der PhotoBarr-Injektion angewendet. Die erste Laserlichttherapie-Sitzung erfolgte 40-50 Stunden nach der Injektion und eine zweite Sitzung erfolgte 96-120 Stunden nach der Injektion, wenn dies indiziert war. Die Kombinationsapplikation von Omeprazol (20 mg zweimal täglich) begann mindestens zwei Tage vor der PhotoBarr-Injektion. Patienten, die für die alleinige OM-Behandlung randomisiert waren, erhielten 20 mg Omeprazol oral (zweimal täglich) über die gesamte Dauer der Studie.

Die Patienten wurden alle drei (3) Monate nachuntersucht, bis vier aufeinander folgende endoskopische Biopsie-Ergebnisse für HGD negativ waren, und alle zwei Jahre, bis der letzte eingeschriebene Patient mindestens 24 Monate nach der Randomisierung seine erforderlichen Nachuntersuchungen absolviert hatte.

PhotoBarr PDT + OM erwies sich bei der Entfernung der HGD bei Patienten mit BO als wirksam. Bei einer endgültigen Analyse, die frühestens nach 24 Monaten nach den Nachuntersuchungen erfolgte,

zeigte ein statistisch signifikanter Prozentsatz (77 %) der Patienten in der PhotoBarr PDT + OM Gruppe eine vollständige HGD Abtragung, verglichen mit 39 % der Patienten in der OM- Gruppe ($p < 0,0001$). Zweiundfünfzig Prozent der Patienten in der PDT + OM Gruppe zeigte normales Plattenepithel, wobei 59 % die Abwesenheit einer Dysplasie zeigten, im Vergleich zu 7 % bzw. 14 % bei der Gruppe mit OM allein ($p < 0,0001$). Diese Ergebnisse bestätigen jene, welche nach mindestens 6 Monaten beobachtet wurden, die bei 72 % der Patienten HGD Abtragung in der PDT + OM Gruppe zeigte, im Vergleich zu der 31 % OM-Gruppe allein. 41 % der Patienten zeigten normales Plattenepithel und 49 % die Abwesenheit von Dysplasie.

Nach dem Ende der Mindest-Nachuntersuchungsperiode von zwei Jahren hatten von der Intent-to-Treat (ITT) Population 13 % in der PhotoBarr PDT + OM-Gruppe einen Krebs entwickelt, im Vergleich zu 28 % in der OM-Gruppe. Der Anteil der Patienten, welche einen Krebs entwickelten, war in der PhotoBarr PDT + OM-Gruppe statistisch niedriger als in der OM-Gruppe ($p = 0,0060$). Die Überlebenskurven zeigten, dass nach dem Ende der gesamten Nachuntersuchungsperiode die Patienten in der PhotoBarr PDT + OM-Gruppe eine Chance von 83 % hatten, krebsfrei zu sein, im Vergleich zu einer 53 % Chance für Patienten in der OM-Gruppe. Ein Vergleich der Überlebenskurven zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kurven der beiden Gruppen in der ITT Population ($p = 0,0014$), was eine signifikante Verzögerung im Verlauf der Krebsbildung anzeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Porfimer-Natrium wurden bei 12 Patienten mit Endobronchialkarzinom und 23 gesunden Probanden (11 Männer und 12 Frauen) untersucht, denen 2 mg/kg PhotoBarr langsam intravenös verabreicht wurde. Plasmaproben wurden bis zu 56 Tagen (bei den Patienten) bzw. 36 Tagen (bei den Probanden) nach der Injektion genommen.

Bei den Patienten wurde eine mittlere maximale Plasmakonzentration von (C_{max}) 79,6 µg/ml (V.K. 61 %, Bereich 39-222) und bei den Probanden eine C_{max} von 40 µg/ml und eine AUC_{inf} von 2400 µg/h/ml gemessen.

Verteilung

Die *in-vitro*-Bindung von Porfimer-Natrium an Humanserumprotein beträgt ca. 90 % und ist zwischen 20 und 100 µg/ml konzentrationsunabhängig.

Elimination

Porfimer-Natrium wird langsam aus dem Körper ausgeschieden, bei den Patienten mit einer mittleren CL_T von 0,859 ml/h/kg (V.K. 53 %). Der Serumabfall war bi-exponentiell, mit einer langsamen Verteilungsphase und einer sehr langen Ausscheidungsphase, die etwa 24 Stunden nach der Injektion begann. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug bei den Patienten 21,5 Tage (V.K. 26 %, Bereich 264-672) und 17 Tage bei den Probanden.

Spezifische Populationen

Der Einfluss von Nieren- und Leberfunktionsstörungen auf die Exposition gegenüber Porfimer-Natrium wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter außer, dass t_{max} ungefähr 1,5 Stunden bei Frauen und 0,17 Stunden bei Männern betrug. Zur Zeit der beabsichtigten Photoaktivierung 40-50 Stunden nach der Injektion waren die pharmakokinetischen Profile von Porfimer-Natrium bei Frauen und Männern sehr ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Porfimer-Natrium war in Standard-Genotoxizitätstests in Abwesenheit von Licht nicht mutagen. Mit Lichtaktivierung war Porfimer-Natrium in einigen *in-vitro*-Tests mutagen. Toxikologie-Studien bezüglich der Fortpflanzungsorgane waren nicht ausreichend, um die Unbedenklichkeit von Porfimer-Natrium während der Schwangerschaft zu unterstützen, da keine Lichtaktivierung verwendet wurde.

Bei diesen Studien wurde Foetotoxizität, jedoch keine Teratogenizität in Ratten und Kaninchen nur bei intravenösen Dosen (größer als das Äquivalent von 4 mg/kg) und bei größerer (täglicher) Häufigkeit als bei den klinischen Anwendungen gefunden.

Präklinische Studien lassen darauf schließen, dass die Ausscheidung der Porfimer-Natrium-Komponenten hauptsächlich über den Darm stattfindet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 genannten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 3 Jahre

Nach Rekonstitution: Sofort verwenden (innerhalb von 3 Stunden).

Nachdem PhotoBarr rekonstituiert wurde, muss es sofort (innerhalb von 3 Stunden) verwendet und vor Licht geschützt werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 3 Stunden bei 23 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Arzneimittel für Kindern unzugänglich aufbewahren.

Nach Ablauf des auf der Faltschachtel und Durchstechflasche nach EXP angegebenen Verfalldatums nicht mehr anwenden.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 mg Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I, 7 ml Fassungsvermögen) mit grauem Butylstopfen.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitutionsanweisungen

Der Inhalt einer Durchstechflasche PhotoBarr (15 mg) muss mit 6,6 ml 5 %iger Glucose-Lösung zur Injektion rekonstituiert werden, was eine Porfimer-Natrium-Endkonzentration von 2,5 mg/ml in der Injektionslösung ergibt.

Keine anderen Verdünnungsmittel verwenden! PhotoBarr nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Lösung mischen!

Es müssen genügend Durchstechflaschen aufgefüllt werden, um den Patienten mit einer Dosis von 2 mg/kg zu versorgen. Für die meisten Patienten (bis zu 75 kg Körpergewicht) genügen zwei Durchstechflaschen von PhotoBarr 75 mg. Eine weitere Durchstechflasche mit PhotoBarr 15 mg wird zur Behandlung von jeweils weiteren 7,5 kg Körpergewicht benötigt.

Verschüttetes Material und Entsorgung

Verschüttetes PhotoBarr kann mit einem feuchten Tuch aufgewischt werden. Aufgrund möglicher Fotosensibilitätsreaktionen nach Lichtexposition sollten Haut und Augenkontakte vermieden werden, es wird empfohlen, Gummihandschuhe und Augenschutz zu tragen.

PhotoBarr ist nur zur einmaligen Verwendung gedacht und nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Unbeabsichtigte Exposition

PhotoBarr verfügt über keine direkt reizende Wirkung auf Haut oder Augen. Da es jedoch Lichtüberempfindlichkeit auslösen kann, kann PhotoBarr bei Einstrahlung von hellem Licht eine Haut- und Augenreizung verursachen. Es ist daher wichtig, während der Vorbereitung und/oder Anwendung Haut- und Augenkontakte zu vermeiden. Wie bei einer therapeutischen Überdosis müssen auch Personen, die unbeabsichtigt eine Überdosis verabreicht bekommen, vor heller Lichteinstrahlung geschützt werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/272/001

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 25. März 2004

Datum der Zulassungsverlängerung: 4. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Genauere Informationen über dieses Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur verfügbar: <http://ema.europa.eu>

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PhotoBarr 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 75 mg Porfimer-Natrium. Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter der Lösung Porfimer-Natrium 2,5 mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Ein dunkelrotes bis rotbraunes, gefriergetrocknetes Pulver oder Kuchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Photodynamische Therapie (PDT) mit PhotoBarr ist indiziert zur:

Ablation von hochgradigen Dysplasien (HGD) bei Patienten mit Barrett-Ösophagus (BO)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr sollte nur von einem Arzt oder unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung auf dem Gebiet der endoskopischen Laserverfahren durchgeführt werden. Das Arzneimittel darf nur bei sofortiger Verfügbarkeit von erfahrenem Personal und Ausrüstung für die Beurteilung und Therapie von Anaphylaxien verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis PhotoBarr ist 2 mg/kg Körpergewicht.

Rekonstituierte PhotoBarr Lösung (ml) = $\frac{\text{Patientengewicht in kg} \times 2}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{Patientengewicht}$

Nach der Rekonstitution ist PhotoBarr eine dunkelrote bis rötlichbraune, opake Lösung.

Nur Lösungen ohne Partikel und ohne sichtbare Zeichen von Zersetzung dürfen verwendet werden.

Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr ist ein zweistufiger Prozess, welcher sowohl die Anwendung des Arzneimittels als auch die von Licht erfordert. Jeder PDT-Zyklus besteht aus einer Injektion plus einer oder zwei Lichtanwendungen.

Falls die HGD anhält, können weitere Behandlungszyklen (bis maximal drei Behandlungssitzungen) verabreicht werden (im Abstand von mindestens 90 Tagen), um das Ergebnis zu verbessern. Dabei muss das erhöhte Risiko einer Strikturbildung berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1) werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung hängt mit der Häufigkeit der verabreichten PDT-Zyklen zusammen. Patienten, die einen PDT-Zyklus erhielten, hatten ein größeres Risiko für eine maligne Entartung als Patienten, die zwei oder drei PDT-Zyklen (50 % vs. 39 % bzw. 11 %) erhielten.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstruktion vor der Anwendung finden sich in Abschnitt 6.6.

Ärzte sollten im Gebrauch der PDT unterwiesen werden. Die erste Stufe der PDT ist die langsame intravenöse Injektion von PhotoBarr. Die zweite Stufe der Therapie ist die Bestrahlung mit Laserlicht 40-50 Stunden nach der Injektion mit PhotoBarr. Die Patienten können eine zweite Laserbestrahlung 96-120 Stunden nach der ersten Anwendung erhalten.

PhotoBarr muss rekonstituiert und als einmalige, langsame Injektion über 3 bis 5 Minuten angewendet werden. Wenn versehentlich paravenös injiziert wurde, kann das paravenöse Gewebe geschädigt werden. Daher ist dafür sorgen, dass paravenöse Injektionen vermieden werden. Wenn dies dennoch geschieht, muss dieser Bereich mindestens 90 Tage vor Licht geschützt werden. Vorteile einer Injektion anderer Substanzen in den Ort der Paravasation sind nicht bekannt.

Ca. 40-50 Stunden nach der PhotoBarr-Injektion sollte Licht durch einen Faseroptik-Diffusor, welcher durch den Zentralkanal eines Zentrierballons geführt wird, ausgesandt werden. Die Auswahl der Faseroptik-Ballon-Diffusorkombination hängt von der Länge des zu behandelnden Ösophagus ab (Tabelle 1).

Tabelle 1. Faseroptik-Diffusor-Ballonkombination^a

Behandelte Barrett-Mukosa Länge (cm)	Faseroptik-Diffusorgröße (cm)	Ballon Fenstergröße (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Wenn immer möglich, sollte das zur Behandlung gewählte BO-Segment am proximalen und distalen Ende einen Rand von einigen mm von normalem Gewebe enthalten.

Lichtdosierung

Die Photaktivierung wird durch die gesamte zugeführte Lichtmenge kontrolliert. Die Zielsetzung besteht darin, alle Bereiche der HGD und die gesamte Länge des BO zu exponieren und zu behandeln. Die angewandte Lichtdosis beträgt 130 Joule/cm (J/cm) der Diffusorlänge, wenn ein Zentrierballon verwendet wird. Basierend auf vorklinischen Studien, liegt die akzeptable Lichtintensität für die Ballon-Diffusorkombination im Bereich zwischen 175-270 mW/cm des Diffusors.

Um die Lichtmenge zu berechnen, wird die folgende spezifische Lichtdosimetriegleichung für alle Faseroptik-Diffusoren verwendet:

$$\text{Die Lichtdosis (J/cm)} = \frac{\text{Energieabgabe vom Diffusor (W)} \times \text{Behandlungsdauer (sec)}}{\text{Diffusorlänge (cm)}}$$

Tabelle 2 liefert die Einstellungen, die verwendet werden würden, um die Dosis innerhalb der kürzesten Zeit (Lichtintensität von 270 mW/cm) abzugeben. Eine zweite Option (Lichtintensität von 200 mW/cm) wurde ebenfalls eingeschlossen, wo es notwendig ist, Laser mit einer Gesamtkapazität, die unter 2,5 W liegt, anzupassen.

Tabelle 2. Faseroptik-Energieabgabe und Behandlungsdauer, die erforderlich ist, um 130 J/cm der Diffusorlänge unter Verwendung des Zentrierballons zu liefern

Ballonfensterlänge (cm)	Diffusorlänge (cm)	Lichtintensität (mW/cm)	Erforderliche Energieabgabe des Diffusors ^a (W)	Behandlungsdauer (sec)	Behandlungsdauer (min:sec)
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 Gemessen durch Eintauchen des Diffusors in der Küvette in ein Energiemessgerät und langsame Erhöhung der Laserenergie. Anmerkung: Nicht mehr als das 1,5-fache der erforderlichen Diffusor-Energieabgabe des Lasers sollte benötigt werden. Wenn mehr als dies erforderlich ist, sollte das Gerät überprüft werden.

Kurze Faseroptik-Diffusoren ($\leq 2,5$ cm) sollten verwendet werden, um Knötchen mit 50 J/cm Diffusorlänge vor der regulären Ballonbehandlung in der ersten Laserlichttherapiesitzung vorzubehandeln oder zur Nachbehandlung von "ausgelassenen" Bereichen nach der ersten Lichttherapiesitzung. Für diese Behandlung wird der Faseroptik-Diffusor ohne Ballon verwendet und eine Lichtintensität von 400 mW/cm sollte verwendet werden. Tabelle 3 führt die geeignete Faseroptik-Energieabgabe und die Behandlungszeiten bei einer Lichtintensität von 400 mW/cm auf.

Tabelle 3. Kurze Faseroptik-Diffusoren, welche ohne Zentrierballon benutzt werden, um 50 J/cm der Diffusorlänge bei einer Lichtintensität von 400 mW/cm zu liefern

Diffusorlänge (cm)	Erforderliche Energieabgabe des Diffusors ^a (W)	Behandlungsdauer (sec)	Behandlungsdauer (min:sec)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Gemessen durch Eintauchen des Diffusors in der Küvette in ein Energiemessgerät und langsame Erhöhung der Laserenergie. Anmerkung: Nicht mehr als das 1,5-fache der erforderlichen Diffusor-Energieabgabe des Lasers sollte benötigt werden. Wenn mehr als dies erforderlich ist, sollte das Gerät überprüft werden.

Erste Lichtanwendung

Maximal 7 cm der Barrett-Mukosa wird bei der ersten Lichttherapiesitzung unter Verwendung der geeigneten Größe des Zentrierballons und des Faseroptik-Diffusors (Tabelle 1) behandelt. Wenn immer es möglich ist, sollte das Segment, welches für die erste Lichttherapieanwendung gewählt wird, alle Bereiche des HGD einschließen. Ebenso sollte, falls möglich, das BO-Segment, das für die erste Lichttherapieanwendung gewählt wurde, einen Rand von normalem Gewebe von einigen Millimetern an dem proximalen und distalen Ende einschließen. Knötchen sollen mit Lichtdosen von 50 J/cm der Diffusorlänge mit einem kurzen (2,5 cm) Faseroptik-Diffusor, der direkt auf das Knötchen gerichtet wird, vorbehandelt werden, worauf die Standard Ballonanwendung, wie oben beschrieben, folgt.

Wiederholte Lichtanwendung

Eine zweite Laserlichtanwendung kann an einem vorher behandelten Segment erfolgen, welches einen ausgelassenen Bereich aufweist (d. h. ein Bereich, welcher keine ausreichende Mukosa-Reaktion aufweist), indem man einen kurzen (2,5 cm) Faseroptik-Diffusor mit einer Lichtdosis von 50 J/cm an Diffusorlänge verwendet (siehe Tabelle 3). Das Behandlungsschema wird in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei Patienten mit BO > 7 cm sollte die verbleibende unbehandelte Länge an Barrett-Epithel mit einer zweiten PDT-Kur frühestens 90 Tage später behandelt werden.

Tabelle 4. Hochgradige Dysplasie im Barrett-Ösophagus von ≤ 7 cm

Verfahren	Untersuchungstag	Lichterzeugungsgeräte	Behandlungs-Plan
PhotoBarr-Injektion	Tag 1	nicht zutreffend	Aufnahme des Photosensibilisators
Laserlichttherapie	Tag 3 ^a	3, 5 oder 7 cm Ballon (130 J/cm)	Photoaktivierung
Laserlichttherapie	Tag 5	kurzer (2,5 cm) Faseroptik-Diffusor (50 J/cm)	Behandlung nur von "ausgelassenen" Bereichen

^aFür sich allein stehende Knötchen erhalten eine anfängliche Lichttherapie von 50 J/cm (mit einem kurzen Diffusor), bevor die Ballon-Lichttherapie gestartet wird.

Patienten können einen zweiten Zyklus mit PDT frühestens 90 Tage nach der Anfangstherapie erhalten. Bis zu drei PDT-Zyklen (zwischen jeder Injektion sollten mindestens 90 Tage liegen) sollten an einem vorher behandelten Segment vorgenommen werden, falls es weiterhin eine HGD aufweist, oder an einem neuen Segment, wenn das anfängliche Barrett-Segment > 7 cm lang war. Sowohl das vorbehandelte als auch zusätzliche Segmente können in den gleichen "Lichttherapiesitzungen" behandelt werden, wenn die Gesamtlänge der Segmente, die mit der Ballon-Diffusorkombination behandelt wurden, nicht größer als 7 cm ist. Wenn ein vorher behandeltes Ösophagus-Segment nicht genügend ausgeheilt ist, oder die histologische Bewertung von Biopsien unklar ist, kann die nachfolgende PDT-Behandlung um weitere 1-2 Monate verschoben werden.

Es ist ausschlaggebend, einer exakten PhotoBarr-Dosierung und Lichtdosierung besondere Sorgfalt zu widmen, da eine falsche Berechnung der Arzneimitteldosis oder Lichtdosis zu einer weniger effektiven Behandlung führen oder einen nachteiligen Effekt beim Patienten hervorrufen kann. Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr sollte von Ärzten durchgeführt werden, die in der endoskopischen Anwendung der PDT geschult sind und nur in solchen Abteilungen vorgenommen werden, die für dieses Verfahren ordnungsgemäß ausgerüstet sind.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

PhotoBarr wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Eine Dosisanpassung nach Alter ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Der Einfluss von Nierenfunktionsstörungen auf die Porfimer-Natrium Behandlung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Der Einfluss von Leberfunktionsstörungen unter der Porfimer-Natrium-Behandlung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Porphyrine oder einen der sonstigen Bestandteile

Porphyrie

Schwere Nieren- oder Leberschädigung

Ösophagus- oder Magenvarizen oder Patienten mit Ösophagusgeschwüren, die größer als 1 cm im Durchmesser sind

Tracheo-ösophageale oder broncho-ösophageale Fisteln

Verdacht auf Erosion eines großen Blutgefäßes, da hierbei das Risiko für eine massive und potentiell tödliche Blutung besteht

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit und besonders die Unbedenklichkeit der PDT mit PhotoBarr wurden nicht bei Patienten nachgewiesen, die Gegenanzeigen gegenüber einer Ösophagektomie besitzen oder nicht dafür geeignet sind. Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr wurde ausschließlich bei Patienten untersucht, die keine schweren Krankheitserscheinungen wie Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium oder schwere Lungenerkrankungen aufweisen, welche die Eignung der Patienten für chirurgische Eingriffe in Frage stellen.

Bei klinischen Prüfungen wurde die PhotoBarr-PDT nur an Patienten getestet, die bezüglich einer ablativen Mucosa-Therapie nicht vorbehandelt waren. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit fehlgeschlagener Behandlung einer anderen lokalen, ablativen Mucosa-Therapie wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Patienten, die älter als 75 Jahre sind, können ein höheres Risiko von respiratorischen unerwünschten Ereignissen wie Pleuraerguß und Atemnot aufweisen.

Lungen- oder Herzerkrankungen

Patienten mit Lungen- und Herzkrankheiten oder einer Anamnese dieser Erkrankungen müssen mit Vorsicht behandelt werden. Diese Patienten können ein höheres Risiko zur Entwicklung von herz- und lungenbezogenen unerwünschten Ereignissen wie Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Atemnot, Husten, Pleuraerguss, Pharyngitis, Atelektase und Ereignissen wie Dehydratation besitzen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Lichtempfindlichkeit

Alle Patienten, die PhotoBarr erhalten, werden lichtempfindlich sein und müssen für mindestens 90 Tage nach der Behandlung Vorsichtsmaßnahmen einhalten, um zu vermeiden, dass die Haut und die Augen direktem Sonnenlicht oder starker Innenbeleuchtung (von Untersuchungslampen, einschließlich Zahnarzlampen, Operationslampen, nicht abgeschirmten Glühlampen in direkter Nähe, Neonlampen, usw.) wenigstens 90 Tage nach der Behandlung ausgesetzt werden, da einige Patienten bis zu 90 Tagen oder länger lichtempfindlich bleiben können. Während dieser Zeit sollten die Patienten bei Aufenthalt im Freien dunkle Sonnenbrillen tragen, welche eine durchschnittliche Durchlässigkeit für weißes Licht von $< 4\%$ besitzen. Die Lichtempfindlichkeit beruht auf der restlichen Menge von photoaktiver Substanz, welche in allen Teilen der Haut vorhanden ist. Die Aussetzung der Haut gegenüber Umgebungslicht im Inneren von Räumen ist jedoch vorteilhaft, weil das verbleibende Arzneimittel durch lichtbedingtes "Ausbleichen" allmählich inaktiviert wird. Daher sollten Patienten sich während dieser Zeit nicht in einem abgedunkelten Raum aufhalten und sollten ermuntert werden, ihre Haut dem Raumlicht auszusetzen. Das Niveau der Lichtempfindlichkeit ist unterschiedlich für die verschiedenen Bereiche des Körpers, in Abhängigkeit davon, in welchem Maße diese vorher dem Licht ausgesetzt wurden. Bevor eine Hautpartie direkt dem Sonnenlicht oder starker Innenbeleuchtung ausgesetzt wird, muss der Patient diese auf verbliebene Lichtempfindlichkeit testen. Eine kleine Hautpartie sollte 10 Minuten lang dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Das Gewebe um die Augen kann empfindlicher sein und daher wird es nicht empfohlen, das Gesicht zum Testen zu verwenden. Wenn keine Lichtempfindlichkeitsreaktion (Erythem, Ödem, Blasenbildung) innerhalb von 24 Stunden auftritt, kann der Patient normale Außenaktivitäten allmählich wieder aufnehmen, wobei am Anfang weiterhin Vorsicht geboten ist und die Exposition gegenüber dem Licht nur allmählich zunehmen sollte. Wenn bei einem begrenzten Hauttest eine Lichtempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte der Patient weitere 2 Wochen die Vorsichtsmaßnahmen einhalten, bevor er den Test wiederholt. Wenn Patienten in ein anderes geographisches Gebiet mit mehr Sonnenschein reisen, sollten sie das Niveau der Lichtempfindlichkeit neu testen. Konventionelle Sonnenschutzmittel gegen UV (ultraviolettes) Licht bieten keinen Schutz gegen Photosensibilitätsreaktionen, da die Photoaktivierung durch sichtbares Licht hervorgerufen wird.

Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind keine Daten zur Pharmakokinetik und Sicherheit verfügbar. Aufgrund der Hinweise für eine primäre hepatische/biliäre Elimination von photoaktiven Substanzen kann das Ausmaß von phototoxischen Reaktionen erhöht und die Dauer der Photosensitivität bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verlängert sein. PhotoBarr ist in Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Patienten mit leichten oder mäßigen Leberfunktionsstörungen sollten darauf hingewiesen werden, dass die Zeitspanne, in der die unten beschriebenen Vorbeugungsmaßnahmen notwendig sind, länger als 90 Tage sein kann.

Okuläre Reaktionen

Patienten sollten ermahnt werden, ihren Augenarzt zu Rate zu ziehen, wenn sie Veränderungen der Sehkraft nach Behandlung mit PhotoBarr feststellen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden berichtet. Im Falle einer allergischen Reaktion sind die erforderlichen (Standard-)Maßnahmen zu ergreifen; die PDT darf nicht wiederholt werden. Das Arzneimittel darf nur bei sofortiger Verfügbarkeit von erfahrenem Personal und Ausrüstung für die Beurteilung und Therapie von Anaphylaxien verwendet werden.

Nichtkardiale Thoraxschmerzen

Nach einer PDT-Behandlung kann es zu substernalen Brustschmerzen infolge einer Entzündungsreaktion an der Behandlungsstelle kommen. Solche Schmerzen können so intensiv sein, dass eine kurzfristige Verordnung von Opioidanalgetika gerechtfertigt sein kann.

Ösophagusstenose

Prophylaktische Anwendung von Corticosteroiden zur Reduzierung der Stenosenbildung während der PDT müssen vermieden werden, da es sich gezeigt hat, dass deren Anwendung die Stenosenbildung nicht reduziert, sondern verschlimmert.

Ernährung der Patienten

PhotoBarr verursacht regelmäßig Dysphagie, Odynophagie, Übelkeit und Erbrechen. Daher sollte man die Patienten anweisen, während der ersten Tage (bis zu 4 Wochen) nach der Laserlichttherapie flüssige Nahrung aufzunehmen. Wenn die Aufnahme von Nahrung und Getränken unmöglich wird, oder wiederholtes Erbrechen erfolgt, müssen die Patienten angewiesen werden, in die Klinik zur Beurteilung zurückzukehren, und falls nötig, intravenöse Flüssigkeit erhalten.

Verwendung vor oder nach der Strahlentherapie

Wenn eine PDT-Behandlung vor oder nach einer Radiotherapie erfolgt, muss genügend Zeit zwischen den Therapien verstreichen, um sicher zu gehen, dass die Entzündungsreaktion, die während der ersten Therapie hervorgerufen wurde, abgeklungen ist, bevor man mit der zweiten Behandlung beginnt.

Thromboembolien

Es kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestehen, insbesondere bei längerer Immobilisation, nach größeren chirurgischen Eingriffen und bei Vorliegen weiterer Thromboembolierisiken.

Nachuntersuchungen

Daten über einen Langzeiteffekt von PhotoBarr (über zwei Jahre) sind im Augenblick nicht verfügbar. Die behandelnden Ärzte sollten sich auch darüber bewusst sein, dass ein Überwachsen erkrankter Bezirke mit Plattenepithel auftreten kann und dass das Risiko besteht, Krebs zu übersehen.

Daher muss eine angemessene und strenge Überwachung fortgesetzt werden, trotz einer möglichen endoskopischen, teilweisen oder vollständigen Wiederherstellung der normalen Plattenepithel-Schleimhaut.

In den klinischen Prüfungen mit PhotoBarr wurde alle drei Monate eine Nachuntersuchung vorgenommen, oder alle sechs Monate, nachdem vier aufeinander folgende Biopsie-Ergebnisse gezeigt hatten, dass keine hochgradige Dysplasie (siehe Abschnitt 5.1) mehr vorlag.

Vorliegende/Bestehende Behandlungs- und Überwachungsrichtlinien müssen beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Photo-Barr wurden keine formalen Studien zur pharmakokinetischen Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Eine Studie zur Untersuchung pharmakodynamischer Wechselwirkungen hat gezeigt, dass Corticosteroide, welche vor oder gleichzeitig mit der PDT gegeben wurden, um Ösophagusstrikturen zu vermeiden, die Unbedenklichkeit der Behandlung herabsetzen können.

Es ist möglich, dass eine gleichzeitige Anwendung anderer photosensibilisierender Mittel (z. B. Tetracycline, Sulfonamide, Phenothiazine, blutzuckersenkende Sulphonylharnstoffmittel, Thiazid-Diuretika, Griseofulvin und Fluorchinolone) die Lichtempfindlichkeitsreaktion steigert.

Die PhotoBarr-PDT verursacht direkte intrazelluläre Schäden, indem sie Radikalkettenreaktionen einleitet, welche die intrazellulären Membranen und Mitochondrien schädigen. Gewebeschäden resultieren auch von Ischämie als Folge einer Vasokonstriktion, Blutplättchenaktivierung, Blutplättchenaggregation und Blutgerinnung. Forschungsergebnisse sowohl bei Tieren und in Zellkulturen deuten darauf hin, dass viele aktive Substanzen die Effekte der PDT beeinflussen. Einige Beispiele dafür sind unten beschrieben. Vom Menschen stammende Daten sind nicht verfügbar, um diese Möglichkeiten zu bestätigen oder zurückzuweisen.

Für Verbindungen, die aktive Sauerstoffarten neutralisieren oder Radikale abfangen, wie Dimethylsulfoxid, β -Carotin, Ethanol, Formiat und Mannitol, wird angenommen, dass sie die PDT-Aktivität verringern. Präklinische Daten deuten auch darauf hin, dass Gewebe-Ischämie, Allopurinol, Calciumkanalblocker und einige Prostaglandinsynthesehemmer die PhotoBarr-PDT störend beeinflussen. Arzneimittel, welche die Blutgerinnung, Vasokonstriktion oder Blutplättchenaggregation verringern, z. B. Thromboxan A_2 -Hemmer, könnten die Wirksamkeit der PDT herabsetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Porfimer-Natrium liegen keine Daten über exponierte Schwangere vor. Ebenso liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Porfimer-Natrium sollte daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter sollten wirksame Empfängnisverhütungsmittel vor, während und mindestens 90 Tage nach der Behandlung anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Porfimer-Natrium in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Ratten geht Porfimer-Natrium in die Brustmilch über. Vor der Behandlung muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Für die PDT-Behandlung ist eventuell eine Sedierung notwendig. Infolgedessen gilt es, Vorsicht walten zu lassen. Patienten dürfen, falls sie für die Behandlung sediert wurden, nach der Lichttherapie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Alle Patienten, die PhotoBarr erhalten, werden lichtempfindlich und müssen Vorsichtsmaßnahmen einhalten, um Sonnenlicht und starke Innenbeleuchtung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). In einer "open label" pharmakokinetischen Studie wurden bei allen 24 gesunden Versuchspersonen Lichtempfindlichkeitsreaktionen festgestellt, welche sich durch erythematösen Ausschlag und Ödeme äußerten und leicht bis mäßig ausfielen. Die Lichtempfindlichkeitsreaktionen kamen hauptsächlich im Gesicht, an den Händen und im Halsbereich vor. Dies sind die Bereiche, welche für zufällige Sonneneinstrahlung am meisten empfänglich sind. Andere weniger häufige Hautsymptome wurden in Bereichen festgestellt, wo schon vorher Lichtempfindlichkeitsreaktionen vorgekommen sind. Dies waren verstärktes Haarwachstum, Hautverfärbung, Hautknötchen, Faltenbildung und Hautsprödigkeit. Diese Symptome können einem Zustand von Pseudoporphyrie zugeordnet werden (temporäre arzneimittelbedingte Lichtdermatose). Die Häufigkeit und Natur der Lichtempfindlichkeitsreaktionen, welche in dieser Studie festgestellt wurden, unterscheiden sich von der dokumentierten Häufigkeit in vorherigen klinischen Studien mit Krebspatienten (ca. 20 %) oder der spontan berichteten Häufigkeit bei der kommerziellen Verwendung von PhotoBarr (< 20 %). Es ist möglich, dass die längere Expositionszeit gegenüber dem Licht im klinischen Forschungsinstitut oder zufällige Exposition gegenüber dem Sonnenlicht nach der Entlassung für die große Häufigkeit der Lichtempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich ist. Der aktivere Lebensstil der gesunden und relativ jüngeren Versuchspersonen im Vergleich mit Krebspatienten kann ein ausschlaggebender Faktor für diese Lichtempfindlichkeitsreaktionen gewesen sein.

In der kontrollierten Studie zu BO mit HGD wurde die Behandlung mit PhotoBarr PDT plus Omeprazol (PDT+ OM) mit einer Gruppe verglichen, welche mit Omeprazol allein (OM allein) behandelt wurde. In der PDT + OM-Gruppe wurden 133 Patienten behandelt. Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Lichtempfindlichkeitsreaktionen (69 %), Ösophagus-Stenose (40 %), Erbrechen (32 %), Brustschmerzen, die nicht herzbedingt waren (20 %), Pyrexie (20 %), Schluckbeschwerden (19 %), Obstipation (13 %), Dehydratation (12 %) und Übelkeit (11 %). Die meisten dieser festgestellten Nebenwirkungen waren von leichter bis mäßiger Intensität.

b. Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Festgestellte Nebenwirkungen sind in der Tabelle 5 nach Organklasse und Häufigkeit unten aufgeführt. Die Häufigkeit wird definiert als: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10), gelegentlich (> 1/1000, < 1/100); nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5. Zusammenfassung der unerwünschten Reaktionen unter Porfimer-Natrium

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	
Gelegentlich:	Bronchitis, Nagelmykose, Sinusitis, Hautinfektion
Nicht bekannt:	Pneumonie
<u>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>	
Gelegentlich:	Basalzellenkarzinom, Lentigo
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
Gelegentlich:	Leukozytose
Nicht bekannt:	Anämie
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen

<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
<i>Sehr häufig:</i>	Dehydratation*
<i>Häufig:</i>	Appetitverlust, Störungen des Elektrolythaushalts
<i>Gelegentlich:</i>	Hypokaliämie
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	
<i>Häufig:</i>	Angstgefühl, Schlaflosigkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Ruhelosigkeit
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
<i>Häufig:</i>	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie
<i>Gelegentlich:</i>	Schwindel, Hypästhesie, Tremor
<u>Augenerkrankungen</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Augenreizung, Augenödem
<i>Nicht bekannt:</i>	Katarakt
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Taubheit, Tinnitus, Tinnitusverstärkung
<u>Herzerkrankungen</u>	
<i>Häufig:</i>	Tachykardie, Brustschmerz
<i>Gelegentlich:</i>	Angina pectoris, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Brustbeschwerden
<u>Gefäßerkrankungen</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Bluthochdruck, Hämorrhagie, Hitzewallungen, Hypotension, orthostatische Hypotension
<i>Nicht bekannt:</i>	Embolie, tiefe Venenthrombose, Phlebitis
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	
<i>Häufig:</i>	Pleuraerguss, Pharyngitis, Atelektase, Atemnot
<i>Gelegentlich:</i>	Brechreiz, Belastungsdyspnoe, Bluthusten, Hypoxie, Nasenverstopfung, Aspirationspneumonie, produktiver Husten, Atemdepression, Blutstau im Respirationstrakt, keuchende Atmung
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
<i>Sehr häufig:</i>	erworbene Ösophagus-Stenose*, Erbrechen*, Dysphagie, Obstipation, Brechreiz*
<i>Häufig:</i>	Schluckauf, Odynophagie, Diarrhö, Dyspepsie, Speiseröhrenulkus, Bauchschmerzen (Oberbauch)*, Bauchschmerzen, Bluterbrechen, Speiseröhrenschmerz, Aufstoßen, Meläna (Teerstuhl), Speiseröhrenerkrankung, Erbrechen von Speisen, hartes Abdomen, Speiseröhrenkrampf, Oesophagitis.
<i>Gelegentlich:</i>	Lockerer Stuhlgang, ulzerierende Oesophagitis, Abdominal-Beschwerden, abdominelles Spannungsgefühl, Bauchschmerzen (Unterbauch), erworbene Pylorusstenose, aufgesprungene Lippen, Colitis, Blähungen, Gastritis, gastrointestinale Hämorrhagie, Mundgeruch, oesophageale Hämorrhagie, Speiseröhrenperforation.
<i>Nicht bekannt:</i>	Tracheo-ösophageale Fistel, gastrointestinale Nekrose
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	
<i>Sehr häufig:</i>	Lichtempfindlichkeitsreaktion
<i>Häufig:</i>	Juckreiz, Ausschlag, Hautsprödigkeit, Hautverfärbung, Hautgeschwür, Schuppendermatitis, trockene Haut, Hautgriß, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Narben, Hauthyperpigmentierung, Hautläsion, Hautknötchen, Urtikaria
<i>Gelegentlich:</i>	Kalter Schweiß, Dermatitis, abnormales Haarwachstum, erhöhte Neigung zu Hämatomen, Wulstnarben, Nachtschweiß, Ausschlag (Lichtempfindlichkeit), makulärer Ausschlag, Schuppenausschlag, Schorf, Narbenschmerzen, Vitiligo.
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	
<i>Häufig:</i>	Rückenschmerzen, Gliederschmerzen
<i>Gelegentlich:</i>	Gelenkkontraktur, Bewegungsapparat eingeschränkt, muskuloskeletale Brustschmerzen, plantare Fasciitis
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Harnverhaltung

<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Gynäkomastie
<u>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</u>	
<i>Gelegentlich:</i>	Pigmentierter Nävus
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	
<i>Sehr häufig:</i>	Fieber
<i>Häufig:</i>	Rigor, Ermüdung
<i>Gelegentlich:</i>	Hitzewallung, Erythem am Injektionsort, Lethargie, Unwohlsein, periphere Ödeme, Schmerzen, grübchenförmige Ödeme, Temperaturintoleranz, Schwäche
<u>Untersuchungen</u>	
<i>Häufig:</i>	Gewichtsabnahme, erhöhte Körpertemperatur
<i>Gelegentlich:</i>	Blutalbumin herabgesetzt, Chlorid erhöht, Harnstoff erhöht, Hämatokrit herabgesetzt, Hämoglobin herabgesetzt, Sauerstoffsättigung herabgesetzt, Gesamtprotein herabgesetzt
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>	
<i>Häufig:</i>	Postprozedurale Schmerzen, Hautabschürfungen
<i>Gelegentlich:</i>	Blasenbildung, postprozedurale Hämorrhagie

*siehe Abschnitt c.

c. Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) der PhotoBarr PDT + OM-Gruppe wurden 44 (23,1 %) als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend anerkannt. Die am häufigsten festgestellte SUE, die als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend anerkannt wurde, war Dehydratation (4 %), welche bei 5 Patienten auftrat. Die Mehrzahl der SUEs, welche auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8 % - 11 Patienten), spezifischer Brechreiz (3 % - 4 Patienten), Erbrechen (3 % - 4 Patienten) und Schmerzen im Oberbauch (2 % - 2 Patienten).

Die Mehrzahl der als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingeordneten Ösophagusstenosen (welche eine Verengung der Speiseröhre und Speiseröhrenstriktur einschließt) in der PDT + OM-Gruppe waren leicht oder mäßig (92 %). Alle Fälle von Strikturen wurden als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingeordnet, von diesen wurden 1 % als schwerwiegend angesehen.

Während des ersten Behandlungszyklus wurde das Auftreten von Ösophagusstrikturen mit einem Prozentsatz von 12 % festgestellt. Der Prozentsatz stieg auf 32 % bei der zweiten Behandlungsphase, besonders in den Gebieten, wo die zweite Behandlung den Bereich der ersten Behandlung überlappte, und betrug 10 % für jene Fälle, welche eine dritte Behandlungsphase absolvierten. Die Mehrzahl der Fälle war leicht bis mäßig und konnte durch 1-2 Speiseröhrendilatationen beherrscht werden. Acht Prozent waren schwer und erforderten mehrfache (6 - >10) Dilatationen. Die Bildung von Ösophagusstenosen konnte durch die Anwendung von Steroiden weder reduziert noch eliminiert werden.

4.9 Überdosierung

PhotoBarr

Es liegt keine Information über Fälle von Überdosierung bei PhotoBarr vor. Eine höhere als die empfohlene einmalige Arzneimitteldosis, nämlich zwei 2 mg/kg Dosen mit 2 Tagen Abstand (10 Patienten) und drei 2 mg/kg Dosen innerhalb von zwei Wochen (1 Patient) wurden toleriert, ohne dass beachtenswerte Nebenwirkungen berichtet wurden. Wirkungen einer Überdosierung während der Dauer der Lichtempfindlichkeit sind unbekannt. Laserbehandlung darf nicht vorgenommen werden, wenn eine Überdosierung von PhotoBarr angewendet wurde. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient seine Augen und die Haut vor direktem Sonnenlicht oder heller Innenbeleuchtung 90 Tage schützen. Nach dieser Zeit sollte der Patient den Test auf restliche Lichtempfindlichkeit durchführen (siehe Abschnitt 4.4). Porfimer-Natrium ist nicht dialysierbar.

Laserlicht

Lichtdosen vom zwei- bis dreifachen der empfohlenen Dosis wurden an einige Patienten mit oberflächlichem Endobronchialtumor verabreicht. Ein Patient erlitt eine lebensbedrohliche Atemnot und der andere hatte keine wesentlichen Komplikationen. Eine Verstärkung der Symptome und Schädigung des gesunden Gewebes können von einer Überdosis von Licht erwartet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie, ATC-Code: L01XD01

Wirkungsweise

Porfimer-Natrium ist eine Mischung von Porphyrin-Einheiten, die aus Ketten von zwei bis acht Einheiten besteht. Die zytotoxischen Wirkungen von Porfimer-Natrium sind licht- und sauerstoffabhängig. Die photodynamische Therapie mit PhotoBarr ist ein 2-Stufenprozess. Die erste Stufe ist die intravenöse Injektion von PhotoBarr. Clearance aus einer Reihe von Geweben erfolgt im Verlauf von 40-72 Stunden. Jedoch halten Tumore, Haut und Organe des retikuloendothelialen Systems (einschließlich Leber und Milz) Porfimer-Natrium über längere Zeit zurück. Belichtung des Zielbereichs mit Laserlicht von 630 nm Wellenlänge stellt die zweite Stufe der Therapie dar. Die Therapiespezifität für Tumore und dysplastisches Gewebe kann zum Teil auf die selektive Retention von Porfimer-Natrium zurückgeführt werden, jedoch erfolgt sie hauptsächlich durch die selektive Belichtung. Die Zellschädigung, welche von Porfimer-Natrium verursacht wird, ist eine Folge der Ausbreitung von freien Radikalen. Die Radikalbildung kann erfolgen, nachdem Porfimer-Natrium Licht absorbiert hat, um ein Porphyrinmolekül im angeregten Zustand zu erzeugen. Spintransfer von Porfimer-Natrium auf molekularen Sauerstoff kann danach einwertigen Sauerstoff erzeugen. Die nachfolgenden Reaktionen von freien Radikalen können zur Bildung von Superoxid- und Hydroxylradikalen führen. Der Tumorzelltod kann auch durch ischämische Nekrose, welche bei Gefäßverschluss auftritt, erfolgen. Die Gefäßkonstriktion wird teilweise durch Freisetzung von Thromboxan A₂ ausgelöst. Die Laserbehandlung verursacht einen photochemischen, keinen thermischen Effekt. Die nekrotische Reaktion und die damit ausgelöste Entzündung entwickeln sich über mehrere Tage.

Klinische Wirksamkeit

In einer kontrollierten klinischen Studie wurde eine PDT + OM (Omeprazol)-Patientengruppe (n=183) mit einer Gruppe von Patienten (n=70), die OM allein erhielt, verglichen. Für diese Studie waren Patienten aufnahmeberechtigt, die eine durch Biopsie nachgewiesene HGD im Barrett-Ösophagus (BO) besaßen. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn ein invasives Ösophaguskarzinom vorhanden war, wenn sie eine Anamnese von Krebs, außer nicht melanomartigen Hautkrebs hatten oder wenn sie vorher eine Ösophagus-PDT erhalten hatten. Andere Ausschlusskriterien waren Patienten mit bekannter Kontraindikation gegenüber Omeprazol.

Patienten, die für die PDT-Behandlung randomisiert waren, erhielten PhotoBarr mit einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht durch langsame intravenöse Injektion über drei bis fünf Minuten. Ein oder zwei Laserbehandlungen wurden nach der PhotoBarr-Injektion angewendet. Die erste Laserlicht-Behandlung erfolgte 40-50 Stunden nach der Injektion und eine zweite Behandlung erfolgte 96-120 Stunden nach der Injektion, wenn dies indiziert war. Die Kombinationsapplikation von Omeprazol (20 mg zweimal täglich) begann frühestens zwei Tage vor der PhotoBarr-Injektion. Patienten, die für die alleinige OM-Behandlung randomisiert waren, erhielten 20 mg Omeprazol oral (zweimal täglich) über die gesamte Dauer der Studie.

Die Patienten wurden alle drei (3) Monate nachuntersucht, bis vier aufeinander folgende endoskopische Biopsie-Ergebnisse für HGD negativ waren, und alle zwei Jahre, bis der letzte eingeschriebene Patient mindestens 24 Monate nach der Randomisierung seine erforderlichen Nachuntersuchungen absolviert hatte.

PhotoBarr PDT + OM erwies sich bei der Entfernung der HGD bei Patienten mit BO als wirksam. Bei einer endgültigen Analyse, die frühestens nach 24 Monaten nach den Nachuntersuchungen erfolgte, zeigte ein statistisch signifikanter Prozentsatz (77 %) der Patienten in der PhotoBarr PDT + OM Gruppe eine vollständige HGD Abtragung, verglichen mit 39 % der Patienten in der OM- Gruppe ($p < 0,0001$). Zweiundfünfzig Prozent der Patienten in der PDT + OM Gruppe zeigte normales Plattenepithel, wobei 59 % die Abwesenheit einer Dysplasie zeigten, im Vergleich zu 7 % bzw. 14 % bei der Gruppe mit OM allein ($p < 0,0001$). Diese Ergebnisse bestätigen jene, welche nach mindestens 6 Monaten beobachtet wurden, die bei 72 % der Patienten HGD Abtragung in der PDT + OM Gruppe zeigte, im Vergleich zu der 31 % OM-Gruppe allein. 41 % Prozent der Patienten zeigten normales Plattenepithel und 49 % die Abwesenheit von Dysplasie.

Nach dem Ende der Mindest-Nachuntersuchungsperiode von zwei Jahren hatten von der Intent-to-Treat (ITT) Population 13 % in der PhotoBarr PDT + OM-Gruppe einen Krebs entwickelt, im Vergleich zu 28 % in der OM-Gruppe. Der Anteil der Patienten, welche einen Krebs entwickelten, war in der PhotoBarr PDT + OM-Gruppe statistisch niedriger als in der OM-Gruppe ($p = 0,0060$). Die Überlebenskurven zeigten, dass nach dem Ende der gesamten Nachuntersuchungsperiode die Patienten in der PhotoBarr PDT + OM-Gruppe eine Chance von 83 % hatten, krebsfrei zu sein, im Vergleich zu einer 53 % Chance für Patienten in der OM-Gruppe. Ein Vergleich der Überlebenskurven zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kurven der beiden Gruppen in der ITT Population ($p = 0,0014$), was eine signifikante Verzögerung im Verlauf der Krebsbildung anzeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Porfimer-Natrium wurden bei 12 Patienten mit Endobronchialkarzinom und 23 gesunden Probanden (11 Männer und 12 Frauen) untersucht, denen 2 mg/kg PhotoBarr langsam intravenös verabreicht wurde. Plasmaproben wurden bis zu 56 Tagen (bei den Patienten) bzw. 36 Tagen (bei den Probanden) nach der Injektion genommen.

Bei den Patienten wurde eine mittlere maximale Plasmakonzentration von (C_{max}) 79,6 µg/ml (CV 61 %, Bereich 39-222) und bei den Probanden eine C_{max} von 40 µg/ml und eine AUC_{inf} von 2400 µg/h/ml gemessen.

Verteilung

Die *in-vitro*-Bindung von Porfimer-Natrium an Humanserumprotein beträgt ca. 90 % und ist zwischen 20 und 100 µg/ml konzentrationsunabhängig.

Elimination

Porfimer-Natrium wird langsam aus dem Körper ausgeschieden, bei den Patienten mit einer mittleren CL_T von 0,859 ml/h/kg (V.K. 53 %).

Der Serumabfall war bi-exponentiell, mit einer langsamen Verteilungsphase und einer sehr langen Ausscheidungsphase, die etwa 24 Stunden nach der Injektion begann. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug bei den Patienten 21,5 Tage (V.K. 26 %, Bereich 264-672) und 17 Tage bei den Probanden.

Spezifische Populationen

Der Einfluss von Nieren- und Leberfunktionsstörungen auf die Exposition gegenüber Porfimer-Natrium wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter außer, dass t_{max} ungefähr 1,5 Stunden bei Frauen und 0,17 Stunden bei Männern betrug. Zur Zeit der beabsichtigten Photoaktivierung 40-50 Stunden nach der Injektion waren die pharmakokinetischen Profile von Porfimer-Natrium bei Frauen und Männern sehr ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Porfimer-Natrium war in Standard-Genotoxizitätstests in Abwesenheit von Licht nicht mutagen. Mit Lichtaktivierung war Porfimer-Natrium in einigen *in-vitro*-Tests mutagen. Toxikologie-Studien bezüglich der Fortpflanzungsorgane waren nicht ausreichend, um die Unbedenklichkeit von Porfimer-Natrium während der Schwangerschaft zu unterstützen, da keine Lichtaktivierung verwendet wurde. Bei diesen Studien wurde Foetotoxizität, jedoch keine Teratogenizität in Ratten und Kaninchen nur bei intravenösen Dosen (größer als das Äquivalent von 4 mg/kg) und bei größerer (täglicher) Häufigkeit als bei den klinischen Anwendungen gefunden.

Präklinische Studien lassen darauf schließen, dass die Ausscheidung der Porfimer-Natrium-Komponenten hauptsächlich über den Darm stattfindet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 genannten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 3 Jahre

Nach Rekonstitution: Sofort verwenden (innerhalb von 3 Stunden).

Nachdem PhotoBarr rekonstituiert wurde, muss es sofort (innerhalb von 3 Stunden) verwendet und vor Licht geschützt werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 3 Stunden bei 23 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nach Ablauf des auf der Faltschachtel und Durchstechflasche nach EXP angegebenen Verfalldatums nicht mehr anwenden.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

75 mg Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I, 40 ml Fassungsvermögen) mit grauem Butylstopfen.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Der Inhalt einer Durchstechflasche PhotoBarr (75 mg) muss mit 31,8 ml 5 %iger Glucose-Lösung zur Injektion rekonstituiert werden, was eine Porfimer-Natrium-Endkonzentration von 2,5 mg/ml in der Injektionslösung ergibt.

Keine anderen Verdünnungsmittel verwenden! PhotoBarr nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Lösung mischen! Es müssen genügend Durchstechflaschen aufgefüllt werden, um den Patienten mit einer Dosis von 2 mg/kg zu versorgen. Für die meisten Patienten (bis zu 75 kg Körpergewicht) genügen zwei Durchstechflaschen von PhotoBarr 75 mg. Eine weitere Durchstechflasche mit PhotoBarr 15 mg wird zur Behandlung von jeweils weiteren 7,5 kg Körpergewicht benötigt.

Verschüttetes Material und Entsorgung

Verschüttetes PhotoBarr kann mit einem feuchten Tuch aufgewischt werden. Aufgrund möglicher Fotosensibilitätsreaktionen nach Lichtexposition sollten Haut und Augenkontakte vermieden werden, es wird empfohlen Gummihandschuhe und Augenschutz zu tragen.

Photobarr ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen, der Rest der Lösung ist jeweils zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Unbeabsichtigte Exposition

PhotoBarr verfügt über keine direkt reizende Wirkung auf Haut oder Augen. Da es jedoch Lichtüberempfindlichkeit auslösen kann, kann PhotoBarr bei Einstrahlung von hellem Licht eine Haut- und Augenreizung verursachen. Es ist daher wichtig, während der Vorbereitung und/oder Anwendung Haut- und Augenkontakte zu vermeiden. Wie bei einer therapeutischen Überdosis müssen auch Personen, die unbeabsichtigt eine Überdosis verabreicht bekommen, vor heller Lichteinstrahlung geschützt werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNG(S)NUMMER(N)

EU/1/04/272/002

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 25. März 2004
Datum der Zulassungsverlängerung: 4. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Genauere Informationen über dieses Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur verfügbar: <http://ema.europa.eu>

ANHANG II

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Frankreich

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich die Details der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Zulassungsbehörde abzusprechen, damit alle medizinischen Fachkräfte, die planen PhotoBarr zu verordnen oder auszugeben, folgende Materialien erhalten:

- Richtlinie für Verordner
- Diareihe für Verordner
- Verabreichungs- und Überwachungsrichtlinie für medizinische Fachkräfte
- Patienten-Informationskarte
- Patientenbroschüre

Die Schulungsmaterialien sollten folgende Punkte enthalten:

Richtlinie für Verordner und Diareihe für Verordner

- Die Schulungsmaterialien wurden erstellt, um die Ärzte dabei zu unterstützen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Porfimer zu optimieren.
- Patienten dürfen NICHT mit Porfimer behandelt werden:
 - o wenn sie an einer schweren Lebererkrankung leiden
 - o wenn sie tracheale oder broncho-oesophageale Fisteln haben
 - o wenn Erosionen an größeren Blutgefäßen vermutet werden
- Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten
- Vor Beginn der Therapie
 - o muss der Hauttyp des Patienten bestimmt werden
 - o müssen die Patienten über die lange Halbwertszeit von Porfimer aufgeklärt werden und darüber, dass der Wirkstoff durch Licht aktiviert wird
 - o müssen die Patienten Lichtexposition für 60-90 Tage nach der Verabreichung meiden
 - o müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass UV-Blocker nicht gegen das Licht im sichtbaren Bereich schützen durch das Porfimer aktiviert wird
 - o müssen die Patienten über die möglichen Risikofaktoren (Foto-Hauttyp und Leberprobleme) aufgeklärt werden

- müssen die Patienten angewiesen werden medizinischen Rat zu suchen, wenn Zeichen/Symptome während oder nach der Porfimer-Behandlung auftreten, die eine Lichtüberempfindlichkeit vermuten lassen.

Verabreichungs- und Überwachungsrichtlinie für medizinische Fachkräfte

- Es ist entscheidend, dass die Rekonstruktionsschritte und die Verabreichung von Porfimer genau wie beschrieben durchgeführt werden.
- Es ist wichtig, dass die passende Lichtdosis gewählt wird und der Laser entsprechend eingestellt wird.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Richtlinien zu entsorgen.
- Die medizinischen Fachkräfte müssen die Nebenwirkungen kennen, die während oder kurz nach der Behandlung auftreten können, und wie sie behandelt werden.
- Die Patienten müssen über die Möglichkeit des Auftretens lang anhaltender Nebenwirkungen und dabei besonders Lichtempfindlichkeit aufgeklärt werden und über die Notwendigkeit medizinische Hilfe zu suchen, wenn solche Nebenwirkungen auftreten.
- Der Hauttyp des Patienten und das Injektionsdatum sind auf der Patienten- Informationskarte zu dokumentieren

Patienten-Informationskarte

- Die Notwendigkeit diese Karte jedem behandelnden Arzt vorzulegen
- Dass PhotoBarr
 - 60-90 Tage nach der Injektion im Körper verbleibt
 - Durch sichtbares Licht aktiviert wird
 - Ein erhöhtes Risiko für eine Lichtüberempfindlichkeit besteht
 - Nicht bedeckte Haut sich meistens rot färbt und anfängt zu schmerzen, aber auch ernste Fälle von Lichtüberempfindlichkeit auftreten können.
 - Kommerziell erhältliche Sonnenschutzmittel schützen nicht gegen die Lichtüberempfindlichkeit
 - Lichtempfindlichkeitsreaktionen können nur verhindert werden, wenn die Exposition gegenüber Sonnenlicht für 90 nach Erhalt der PhotoBarr-Injektion vermieden wird
- Falls Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden (z. B. Leberzirrhose), dürfen Sie nicht mit PhotoBarr behandelt werden
- Ihr Hauttyp muss bestimmt werden
- Feld auf der Karte, auf dem der Arzt den Hauttyp und das Injektionsdatum dokumentieren kann.

Patientenbroschüre

- Kurze Zusammenfassung und Einführung zu Barrett-Oesophagus und hochgradiger Dysplasie
- Was eine photodynamische Therapie ist
- Patienten müssen ihren Ärzten **vor** Behandlungsbeginn informieren, wenn sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.
- Dass PhotoBarr
 - 60-90 Tage nach der Injektion im Körper verbleibt
 - Durch sichtbares Licht aktiviert wird
 - Ein erhöhtes Risiko für eine Lichtüberempfindlichkeit besteht
 - Nicht bedeckte Haut sich meistens rot färbt und anfängt zu schmerzen, aber auch ernste Fälle von Lichtüberempfindlichkeit auftreten können.
 - Kommerziell erhältliche Sonnenschutzmittel schützen nicht gegen die Lichtüberempfindlichkeit

- Lichtempfindlichkeitsreaktionen können nur verhindert werden, wenn die Exposition gegenüber Sonnenlicht für 90 Tage nach Erhalt der PhotoBarr-Injektion vermieden wird
- Es ist wichtig, dass die Patienten Ihren Arzt informieren, wenn sie nach der Behandlung mit Photobarr in Kontakt mit Sonnenlicht kommen.
- Es gibt eine Anzahl möglicher Nebenwirkungen, über die die Patienten aufgeklärt werden müssen.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Risiko-Management-Plan

Der Inhaber der Zulassung verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan angeführten Studien und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, entsprechend der Version 2.0 des Risiko-Management-Plans (RMP) (vorgelegt in Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags), sowie mit jeder weiteren Aktualisierung des RMP (nach der Zustimmung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)), durchzuführen.

Entsprechend der *CHMP Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use* soll ein aktualisierter RMP zeitgleich mit dem nächsten periodischen Bericht zur Unbedenklichkeit des Arzneimittels (PSUR) eingereicht werden.

Zusätzlich muss ein aktualisierter RMP eingereicht werden:

- falls neue Informationen verfügbar werden, die sich möglicherweise auf die derzeitige Sicherheitsspezifikationen, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung auswirken,
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Meilenstein (Pharmakovigilanzplan oder Risikominimierung) erreicht wurde,
- auf Anfrage der EMEA

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel – 15 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PhotoBarr 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Porfimer-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 15 mg Porfimer-Natrium.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung 2,5 mg/ml Porfimer-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZU UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNTINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNTINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen
Nach Rekonstitution vor Licht schützen und innerhalb von 3 Stunden verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/272/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche 15 mg - 7 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

PhotoBarr 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Porfimer-Natrium
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

15 mg

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel – 75 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PhotoBarr 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Porfimer-Natrium

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

1 Durchstechflasche enthält 75 mg Porfimer-Natrium. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Injektionslösung 2,5 mg/ml Porfimer-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNTINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNTINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen
Nach Rekonstitution vor Licht schützen und innerhalb von 3 Stunden verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/272/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche 75 mg - 40 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

PhotoBarr 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Porfimer-Natrium
Intravenöse Anwendung

2. METHODE DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

75 mg

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

PhotoBarr 15 mg Pulver für Injektionslösung Porfimer-Natrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist PhotoBarr und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von PhotoBarr beachten?
3. Wie ist PhotoBarr anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PhotoBarr aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST PHOTOBARR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

PhotoBarr ist ein lichtaktiviertes Arzneimittel, welches bei einer photodynamischen Therapie (PDT) in Kombination mit kaltem, rotem Laserlicht verwendet wird. Diese Behandlung wurde entwickelt, um abnormale Zellen spezifisch anzugreifen und zu zerstören.

PhotoBarr wird zur Abtragung von hochgradigen Dysplasien (Zellen mit atypischen Veränderungen, die das Risiko für die Entstehung von Krebs erhöhen) bei Patienten mit Barrett-Speiseröhre empfohlen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON PHOTOBARR BEACHTEN?

PhotoBarr darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Porfimer-Natrium, andere Porphyrine oder einen der sonstigen Bestandteile von PhotoBarr (siehe Abschnitt 6 *“Was PhotoBarr enthält“*) sind
- wenn Sie an Porphyrie leiden
- wenn bei Ihnen eine Öffnung (Fistel) zwischen Speiseröhre und den Luftwegen besteht
- wenn Sie an Varizen der Speiseröhrenvenen oder einer Erosion von anderen großen Blutgefäßen leiden
- wenn Sie Ulzera in der Speiseröhre haben
- wenn Sie an schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leiden

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von PhotoBarr ist erforderlich,

Informieren Sie Ihren Arzt,

- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe weiter unten)
- wenn Sie ein Leber- oder Nierenleiden haben
- wenn eine Familien-Anamnese von Grauem Star besteht
- wenn Sie älter als 75 Jahre sind
- wenn Sie an einer Herz- oder Lungenerkrankung leiden oder litten.

PhotoBarr sollte nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da hierfür keine Erfahrungen vorliegen.

Bei Einnahme von PhotoBarr mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Einige Arzneimittel können das Risiko für eine Lichtempfindlichkeit erhöhen, dazu gehören z. B. Antibiotika und Antidiabetika.

Bei Anwendung von PhotoBarr zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Durch die Laserlichtanwendung werden Schluckbeschwerden (Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) verursacht. Deshalb sollten Sie eine paar Tage nur Flüssignahrung zu sich nehmen (in einigen Fällen bis zu 4 Wochen).

Falls das Essen oder Trinken für Sie unmöglich wird, oder Sie ständig erbrechen, kehren Sie bitte zur medizinischen Abklärung in die Klinik zurück.

Schwangerschaft und Stillzeit

PhotoBarr sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit PhotoBarr und für bis zu 90 Tage danach eine wirksame Verhütung praktizieren.

Bevor Sie mit der Anwendung von PhotoBarr beginnen, müssen Sie abstillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Für die PDT-Behandlung ist eventuell eine Sedierung notwendig. Infolgedessen gilt es, Vorsicht walten zu lassen. Patienten dürfen, falls sie für die Behandlung sediert wurden, nach der Lichttherapie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

3. WIE IST PHOTOBARR ANZUWENDEN?

Wie funktioniert die photodynamische Therapie (PDT)?

Ein PDT Zyklus besteht aus einer Photobarr-Injektion und einer oder zwei Lichtanwendungen. Um die Zahl der positiven Reaktion zu erhöhen, können bis zu drei PDT-Zyklen angewendet werden, zwischen denen jeweils mindestens 90 Tage liegen müssen.

PhotoBarr Injektion: Sie erhalten eine intravenöse Injektion mit PhotoBarr (2 mg pro kg Körpergewicht) 40 bis 50 Stunden vor der Laserlichttherapie der betreffenden Fläche mit rotem Laserlicht. Die rötlich-braune Lösung wird langsam über 3 bis 5 Minuten intravenös injiziert.

Laserlichtbehandlung: Ihr Arzt wird das Licht des Rotlichtlasers (ein nicht brennender Laser) mit einem Endoskop auf die betroffene Stelle leiten (ein Gerät, mit dem man in bestimmte Körperbereiche schauen kann). 96-120 Stunden nach der ersten PhotoBarr-Injektion können Sie eine zweite Laserlichtbehandlung erhalten. Sie erhalten ein Beruhigungsmittel und ein Lokalanästhetikum, um eventuelle Beschwerden zu lindern.

Wenn Sie die Laserlichtbehandlung vergessen haben?

Sowohl das Arzneimittel als auch das Laserlicht sind für das Funktionieren der Therapie notwendig. Wenn Sie feststellen, dass Sie einen Termin zur Laserbehandlung versäumt haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Der Arzt wird entscheiden, wie die Therapie fortgesetzt werden soll.

Wie kann man Lichtempfindlichkeitsreaktionen vermeiden?

Photosensitivitätsreaktionen sind häufige Nebenwirkungen von PhotoBarr (treten bei mehr als 2 von 3 Anwendern auf). Sie bestehen hauptsächlich aus Sonnenbrand-ähnlichen Reaktionen, leichter Rötung

der exponierten Haut, üblicherweise im Gesicht und an den Händen. Für **90 Tage** nach der PhotoBarr Injektion müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um die Haut und die Augen vor Licht zu schützen. Falls Sie Leberprobleme haben, kann sich dieser Zeitraum verlängern.

Da PhotoBarr durch die roten Anteile des Lichtes aktiviert wird, schützen Sonnenschutzcremes gegen UV (Ultraviolett) Licht nicht gegen Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen.

Direktes Sonnenlicht:

Bevor Ihnen PhotoBarr injiziert wird, müssen Sie sicherstellen, dass Sie Ihre Wohnung mit ausreichend mit Jalousien und Vorhängen ausgestattet ist, um das helle Sonnenlicht zu dämmen. Falls Sie tagsüber ins Freie gehen (auch an bewölkten Tagen und beim Reisen in einem Fahrzeug), sollten Sie folgende Vorsichtsmaßnahmen treffen:

- bedecken Sie soviel Haut wie möglich, tragen Sie langarmige Hemden, Hosen, Socken, Schuhe, Handschuhe und einen Hut mit breiter Krempe
- schützen Sie Ihre Augen mit einer dunklen Sonnenbrille
- denken Sie daran, diese "Schutzkleidung" und die Sonnenbrille zu Ihrem Arzttermin mitzunehmen. Sobald Sie die Injektion erhalten haben, leiden Sie unter Lichtüberempfindlichkeit.

Raumbeleuchtung:

Die direkte Exposition gegenüber hellen Beleuchtungsquellen, einschließlich zahnärztlich verwendeter Lampen, Operationslampen, oder nahe unschattierte Glühlampen oder Neonröhren.

Um den natürlichen Abbauprozess des Arzneimittels in Ihrem Körper zu beschleunigen, ist es sinnvoll, die Haut der normalen Raumbeleuchtung auszusetzen. Sie müssen sich nicht in abgedunkelten Räumen aufhalten.

Photosensitivität-Hauttest

Ca. 90 Tage nach der PhotoBarr Injektion sollten Sie die Lichtempfindlichkeit Ihrer Haut testen. Gehen Sie dabei folgendermaßen vor:

Schneiden Sie eine Öffnung mit einem Durchmesser von 5 cm in eine Papiertüte und platzieren Sie die Öffnung auf Ihre Hand oder Ellenbogen (nicht Ihr Gesicht).

Setzen Sie eine kleine Hautfläche 10 Minuten dem Sonnenlicht aus.

Achten Sie danach einen Tag lang auf das Auftreten roter Flecken, Schwellungen oder Blasenbildung.

- Falls keines dieser Symptome an der exponierten Fläche auftritt, können Sie langsam Ihre normalen Aktivitäten außerhalb des Hauses wieder aufnehmen. Allerdings sollten Sie sich in der Mittagszeit nicht zu sehr der Sonne aussetzen.
- Falls eines der Symptome auftritt, sollten Sie sich für weitere zwei Wochen vor hellem Licht schützen und dann den Hauttest wiederholen.

Falls Sie in einem Gebiet mit stärkerer Sonneneinstrahlung Urlaub machen, müssen Sie den Hauttest wiederholen, besonders wenn einige Hautbereiche nach der PhotoBarr-Behandlung noch nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt waren.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann PhotoBarr Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Alle Patienten, die PhotoBarr erhalten, werden empfindlich gegenüber Licht und müssen Vorsichtsmaßnahmen treffen, direktes Sonnenlicht und helle Innenraumbeleuchtung zu vermeiden (siehe: Wie kann man Lichtempfindlichkeitsreaktionen vermeiden?).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt sofort:

- wenn Sie eine Änderung Ihrer Sehkraft bemerken. Sie sollten dann Ihren Augenarzt aufsuchen
- wenn Sie nicht schlucken können oder wiederholtes Erbrechen auftritt.

Die Häufigkeit mit der Nebenwirkungen auftreten, ist in verschiedene Kategorien unterteilt, die folgendermaßen definiert sind:

Sehr häufig:	in mehr als 1 von 10 Anwendern
Häufig:	in 1 - 10 von 100 Anwendern
Gelegentlich:	in 1 - 10 von 1.000 Anwendern
Selten:	in 1 - 10 von 10.000 Anwendern
Sehr selten:	in weniger als 1 von 10.000 Patienten
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Sehr häufige Nebenwirkungen

- Fieber
- Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 3)
- Erbrechen, Übelkeit
- Verengung der Speiseröhre, Schluckbeschwerden, die Schmerzen verursachen
- Verstopfung, Dehydrierung

Häufige Nebenwirkungen

- Rückenschmerzen, Schmerzen in den Armen und Beinen, Schmerzen aufgrund der Behandlung
- Kopfschmerzen, Nervosität, Kribbelgefühle, Schlafprobleme
- Harter Bauch, Bauchschmerzen, Bluterbrechen
- Erkrankungen der Speiseröhre, wie Geschwüre, Engegefühl oder Reizung
- Durchfälle, Teerstuhl, Halsschmerzen, Schluckauf, Aufstoßen
- Flüssigkeitsansammlung im Thorax, Thoraxschmerzen, schneller Herzschlag, Atemnot, Krämpfe durch hohes Fieber, Schüttelfrost
- Gewichtsverlust, Appetitverlust, Müdigkeit, Geschmacksverlust
- Hautgeschwüre, Ausschlag, Jucken, Nesselsucht, Hautverfärbungen, Wunden, Narben, Gewebsabnormalitäten, Pickel, kleine Hautzysten, trockene und rissige Haut.

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

- Atemnot, verringerte Blutsauerstoffwerte, Erstickungsanfälle, Schwellungen der Atemwege, Flüssigkeitsansammlungen in den Atemwegen, Atemnot bei körperlicher Aktivität, keuchende/pfeifende Atmung, Husten mit Auswurf, Bluthusten, verstopfte Nase
- Lungenentzündung, Sinusinfektionen
- Thoraxschmerzen oder Herzanfälle, Bluthochdruck oder niedriger Blutdruck, Engegefühl auf der Brust
- abnormale Blutwerte, Zunahme der Zahl der weißen Blutkörperchen, niedrige Kaliumspiegel
- Blutungen, Blutverluste, vermehrt blaue Flecken
- Gynäkomastie bei Männern, Harnverhaltung, Temperaturintoleranz, kalte Schweißausbrüche, nächtliche Schweißanfälle
- Schwellungen, Schmerzen, Muskelschmerzen im Brustkorbbereich, Gelenksteife, Fersenentzündung
- Krampfanfälle, Ruhelosigkeit, Schwindelgefühle, Taubheitsgefühle, Erröten, Schwächegefühl, Unwohlsein.
- Hörverlust, Klingeln in den Ohren, Schwellung der Augen, Augenschmerzen,
- Ausschlag, Rötung an der Injektionsstelle, Pilzinfektion der Nägel, Hautinfektionen, Blasen, juckende Haut, Keloidnarben, Narbenschmerzen, Schorfbildung, Hautwarzen, abnormales Haarwachstum

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit

- Lungeninfektionen
- verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen
- Katarakt (Augenlinsentrübung)

- Verletzung des Darms, anormale Verbindung zwischen Luft- und Speiseröhre
- allergische Reaktion
- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen, Verschluss von Blutgefäßen, Venenentzündung

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST PHOTOBARR AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

PhotoBarr nach Ablauf des auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach EXP angegebenen Verfalldatums nicht mehr anwenden.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution muss PhotoBarr sofort (innerhalb von 3 Stunden) verwendet und vor Licht geschützt werden. Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung konnte bei 23 °C für 3 Stunden nachgewiesen werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht gleich verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und die Lagerungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was PhotoBarr enthält

- Der Wirkstoff ist Porfimer-Natrium. 1 Durchstechflasche enthält 15 mg Porfimer-Natrium.
 - Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 2,5 mg Porfimer-Natrium.
- Die sonstigen Bestandteile sind Salzsäure und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

Wie PhotoBarr aussieht und Inhalt der Packung

PhotoBarr ist ein rotbraunes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch pro Packung.

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/verfügbar>.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

PhotoBarr 75 mg Pulver für Injektionslösung Porfimer-Natrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist PhotoBarr und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von PhotoBarr beachten?
3. Wie ist PhotoBarr anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PhotoBarr aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST PHOTOBARR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

PhotoBarr ist ein lichtaktiviertes Arzneimittel, welches bei einer photodynamischen Therapie (PDT) in Kombination mit kaltem, rotem Laserlicht verwendet wird. Diese Behandlung wurde entwickelt, um abnormale Zellen spezifisch anzugreifen und zu zerstören.

PhotoBarr wird zur Abtragung von hochgradigen Dysplasien (Zellen mit atypischen Veränderungen, die das Risiko für die Entstehung von Krebs erhöhen) bei Patienten mit Barrett-Speiseröhre empfohlen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON PHOTOBARR BEACHTEN?

PhotoBarr darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Porfimer-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile von PhotoBarr (siehe Abschnitt 6 “Was *PhotoBarr* enthält“) sind
- wenn Sie an Porphyrie leiden
- wenn bei Ihnen eine Öffnung (Fistel) zwischen Speiseröhre und den Luftwegen besteht
- wenn Sie an Varizen der Speiseröhrenvenen oder einer Erosion von anderen großen Blutgefäßen leiden
- wenn Sie Ulzera in der Speiseröhre haben
- wenn Sie an schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leiden

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von PhotoBarr ist erforderlich,

Informieren Sie Ihren Arzt,

- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe weiter unten)
- wenn Sie ein Leber- oder Nierenleiden haben
- wenn eine Familien-Anamnese von Grauem Star besteht
- wenn Sie älter als 75 Jahre sind
- wenn Sie an einer schweren Herz- oder Lungenerkrankung leiden oder litten.

Bei Einnahme von PhotoBarr mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Einige Arzneimittel können das Risiko für eine Lichtempfindlichkeit erhöhen, dazu gehören z. B. Antibiotika und Antidiabetika.

Bei Anwendung von PhotoBarr zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Durch die Laserlichtanwendung werden Schluckbeschwerden (Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) verursacht. Deshalb sollten Sie eine paar Tage nur Flüssignahrung zu sich nehmen (in einigen Fällen bis zu 4 Wochen).

Falls das Essen oder Trinken für Sie unmöglich wird, oder Sie ständig erbrechen, kehren Sie bitte zur medizinischen Abklärung in die Klinik zurück.

Schwangerschaft und Stillzeit

PhotoBarr sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, wenn es vermieden werden kann.

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit PhotoBarr und für bis zu 90 Tage danach eine wirksame Verhütung praktizieren.

Bevor Sie mit der Anwendung von PhotoBarr beginnen, müssen Sie abstillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Für die PDT-Behandlung ist eventuell eine Sedierung notwendig. Infolgedessen gilt es, Vorsicht walten zu lassen. Patienten dürfen, falls sie für die Behandlung sediert wurden, nach der Lichttherapie kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

3. WIE IST PHOTOBARR ANZUWENDEN?

Wie funktioniert die photodynamische Therapie (PDT)?

Ein PDT Zyklus besteht aus einer Photobarr-Injektion und einer oder zwei Lichtanwendungen. Um die Zahl der positiven Reaktion zu erhöhen, können bis zu drei PDT-Zyklen verabreicht werden, zwischen denen jeweils mindestens 90 Tage liegen müssen.

PhotoBarr Injektion: Sie erhalten eine Injektion mit PhotoBarr (2 mg pro kg Körpergewicht) 40 bis 50 Stunden vor der Laserlichttherapie der betreffenden Fläche mit rotem Laserlicht. Die rötlich-braune Lösung wird langsam über 3 bis 5 Minuten intravenös injiziert.

Laserlichtbehandlung: Ihr Arzt wird das Licht des Rotlichtlasers (ein nicht brennender Laser) mit einem Endoskop auf die betroffene Stelle leiten (ein Gerät, mit dem man in bestimmte Körperbereiche schauen kann). 96-120 Stunden nach der ersten PhotoBarr-Injektion können Sie eine zweite Laserlichtbehandlung erhalten. Sie erhalten ein Beruhigungsmittel und ein Lokalanästhetikum, um eventuelle Beschwerden zu lindern.

Wenn Sie die Anwendung von PhotoBarr vergessen haben?

Sowohl das Arzneimittel als auch das Laserlicht sind für das Funktionieren der Therapie notwendig. Wenn Sie feststellen, dass Sie einen Termin zur Laserbehandlung versäumt haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Der Arzt wird entscheiden, wie die Therapie fortgesetzt werden soll.

Wie kann man Lichtempfindlichkeitsreaktionen vermeiden?

Photosensitivitätsreaktionen sind häufige Nebenwirkungen von PhotoBarr (treten bei mehr als 2 von 3 Anwendern auf). Sie bestehen hauptsächlich aus Sonnenbrand-ähnlichen Reaktionen, leichter Rötung der exponierten Haut, üblicherweise im Gesicht und an den Händen. Für **90 Tage** nach der PhotoBarr

Injektion müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um die Haut und die Augen vor Licht zu schützen. Falls Sie Leberprobleme haben, kann sich dieser Zeitraum verlängern.

Da PhotoBarr durch die roten Anteile des Lichtes aktiviert wird, schützen Sonnenschutzcremes gegen UV (Ultraviolett) Licht nicht gegen Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen.

Direktes Sonnenlicht:

Bevor Ihnen PhotoBarr injiziert wird, müssen Sie sicherstellen, dass Sie Ihre Wohnung mit ausreichend mit Jalousien und Vorhängen ausgestattet ist, um das helle Sonnenlicht zu dämmen. Falls Sie tagsüber ins Freie gehen (auch an bewölkten Tagen und beim Reisen in einem Fahrzeug), sollten Sie folgende Vorsichtsmaßnahmen treffen:

- bedecken Sie soviel Haut wie möglich, tragen Sie langarmige Hemden, Hosen, Socken, Schuhe, Handschuhe und einen Hut mit breiter Krempe
- schützen Sie Ihre Augen mit einer dunklen Sonnenbrille
- denken Sie daran, diese "Schutzkleidung" und die Sonnenbrille zu Ihrem Arzttermin mitzunehmen. Sobald Sie die Injektion erhalten haben, leiden Sie unter Lichtüberempfindlichkeit.

Raumbeleuchtung:

Die direkte Exposition gegenüber hellen Beleuchtungsquellen, einschließlich zahnärztlich verwendeter Lampen, Operationslampen, oder nahe unschattierte Glühlampen oder Neonröhren.

Um den natürlichen Abbauprozess des Arzneimittels in Ihrem Körper zu beschleunigen, ist es sinnvoll, die Haut der normalen Raumbeleuchtung auszusetzen. Sie müssen sich nicht in abgedunkelten Räumen aufhalten.

Photosensitivität-Hauttest

Ca. 90 Tage nach der PhotoBarr Injektion sollten Sie die Lichtempfindlichkeit Ihrer Haut testen. Gehen Sie dabei folgendermaßen vor:

Schneiden Sie eine Öffnung mit einem Durchmesser von 5 cm in eine Papiertüte und platzieren Sie die Öffnung auf Ihre Hand oder Ellenbogen (nicht Ihr Gesicht).

Setzen Sie eine kleine Hautfläche 10 Minuten dem Sonnenlicht aus.

Achten Sie danach einen Tag lang auf das Auftreten roter Flecken, Schwellungen oder Blasenbildung.

- Falls keines dieser Symptome an der exponierten Fläche auftritt, können Sie langsam Ihre normalen Aktivitäten außerhalb des Hauses wieder aufnehmen. Allerdings sollten Sie sich in der Mittagszeit nicht zu sehr der Sonne aussetzen.
- Falls eines der Symptome auftritt, sollten Sie sich für weitere zwei Wochen vor hellem Licht schützen und dann den Hauttest wiederholen.

Falls Sie in einem Gebiet mit stärkerer Sonneneinstrahlung Urlaub machen, müssen Sie den Hauttest wiederholen, besonders wenn einige Hautbereiche nach der PhotoBarr-Behandlung noch nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt waren.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann PhotoBarr Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Alle Patienten, die PhotoBarr erhalten, werden empfindlich gegenüber Licht und müssen Vorsichtsmaßnahmen treffen, direktes Sonnenlicht und helle Innenraumbeleuchtung zu vermeiden (siehe: Wie kann man Lichtempfindlichkeitsreaktionen vermeiden?).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt sofort:

- wenn Sie eine Änderung Ihrer Sehkraft bemerken. Sie sollten dann Ihren Augenarzt aufsuchen
- wenn Sie nicht schlucken können oder wiederholtes Erbrechen auftritt.

Die Häufigkeit mit der Nebenwirkungen auftreten, ist in verschiedene Kategorien unterteilt, die folgendermaßen definiert sind:

Sehr häufig:	in mehr als 1 von 10 Anwendern
Häufig:	in 1 - 10 von 100 Anwendern
Gelegentlich:	in 1 - 10 von 1.000 Anwendern
Selten:	in 1 - 10 von 10.000 Anwendern
Sehr selten:	in weniger als 1 von 10.000 Patienten
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Sehr häufige Nebenwirkungen

- Fieber
- Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 3)
- Erbrechen, Übelkeit
- Verengung der Speiseröhre, Schluckbeschwerden, die Schmerzen verursachen
- Verstopfung, Dehydrierung

Häufige Nebenwirkungen

- Rückenschmerzen, Schmerzen in den Armen und Beinen, Schmerzen aufgrund der Behandlung
- Kopfschmerzen, Nervosität, Kribbelgefühle, Schlafprobleme
- Harter Bauch, Bauchschmerzen, Bluterbrechen
- Erkrankungen der Speiseröhre, wie Geschwüre, Engegefühl oder Reizung
- Durchfälle, Teerstuhl, Halsschmerzen, Schluckauf, Aufstoßen
- Flüssigkeitsansammlung im Thorax, Thoraxschmerzen, schneller Herzschlag, Atemnot, Krämpfe durch hohes Fieber, Schüttelfrost
- Gewichtsverlust, Appetitverlust, Müdigkeit, Geschmacksverlust
- Hautgeschwüre, Ausschlag, Jucken, Nesselsucht, Hautverfärbungen, Wunden, Narben, Gewebsabnormalitäten, Pickel, kleine Hautzysten, trockene und rissige Haut.

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

- Atemnot, verringerte Blutsauerstoffwerte, Erstickungsanfälle, Schwellungen der Atemwege, Flüssigkeitsansammlungen in den Atemwegen, Atemnot bei körperlicher Aktivität, keuchende/pfeifende Atmung, Husten mit Auswurf, Bluthusten, verstopfte Nase
- Lungenentzündung, Sinusinfektionen
- Thoraxschmerzen oder Herzanfälle, Bluthochdruck oder niedriger Blutdruck, Engegefühl auf der Brust
- abnormale Blutwerte, Zunahme der Zahl der weißen Blutkörperchen, niedrige Kaliumspiegel
- Blutungen, Blutverluste, vermehrt blaue Flecken
- Gynäkomastie bei Männern, Harnverhaltung, Temperaturintoleranz, kalte Schweißausbrüche, nächtliche Schweißanfälle
- Schwellungen, Schmerzen, Muskelschmerzen im Brustkorbbereich, Gelenksteife, Fersenentzündung
- Krampfanfälle, Ruhelosigkeit, Schwindelgefühle, Taubheitsgefühle, Erröten, Schwächegefühl, Unwohlsein.
- Hörverlust, Klingeln in den Ohren, Schwellung der Augen, Augenschmerzen,
- Ausschlag, Rötung an der Injektionsstelle, Pilzinfektion der Nägel, Hautinfektionen, Blasen, juckende Haut, Keloidnarben, Narbenschmerzen, Schorfbildung, Hautwarzen, abnormales Haarwachstum

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit

- Lungeninfektionen
- verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen
- Katarakt (Augenlinsentrübung)
- Verletzung des Darms, anormale Verbindung zwischen Luft- und Speiseröhre

- allergische Reaktion
- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen, Verschluss von Blutgefäßen, Venenentzündung

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST PHOTOBARR AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

PhotoBarr nach Ablauf des auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach EXP angegebenen Verfalldatums nicht mehr anwenden.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution muss PhotoBarr sofort (innerhalb von 3 Stunden) verwendet und vor Licht geschützt werden. Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung konnte bei 23 °C für 3 Stunden nachgewiesen werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht gleich verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und die Lagerungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was PhotoBarr enthält

Der Wirkstoff ist Porfimer-Natrium. 1 Durchstechflasche enthält 75 mg Porfimer-Natrium. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 2,5 mg Porfimer-Natrium.

Die sonstigen Bestandteile sind Salzsäure und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

Wie PhotoBarr aussieht und Inhalt der Packung

PhotoBarr ist ein rotbraunes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch pro Packung.

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/verfügbar>.