

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PhotoBarr 15 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 15 mg porfimeerinatriumia. Käyttövalmis liuos sisältää 2,5 mg/ml porfimeerinatriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine liuosta varten.

Kylmäkuivattu tummanpunainen/ruskeanpunainen jauhe tai kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

PhotoBarr-valmisteella tehtävä fotodynaaminen hoito (PDT) on tarkoitettu vaikean dysplasian hoitoon Barrettin ruokatorvipotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

PhotoBarr-valmisteella tehtävä fotodynaaminen hoito tulisi aloittaa vain endoskooppisiin laserhoitoihin perehtyneen lääkärin toimesta tai hänen valvonnassaan. Lääkettä tulee antaa vain, kun anafylaksian arviointiin ja hoitoon perehtynyt henkilökunta ja siihen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.

Annostus

Suositeltu PhotoBarr-annostus on 2 mg/kg.

$$\text{Liuotettu PhotoBarr-liuos (ml)} = \frac{\text{potilaan paino (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{potilaan paino}$$

PhotoBarr on liuotettuna väriltään tummanpunainen tai punertavan ruskea, samea liuos.

Ainoastaan sellaista liuosta tulee käyttää, jossa ei ole hiukkasia tai nähtävää liuoksen hajoamista.

Fotodynaaminen hoito PhotoBarr-valmisteella on kaksivaiheinen toimenpide, jossa potilaalle annetaan lääkevalmistetta ja valohoitoa. Yksi PDT-hoito koostuu siis yhdestä injektiosta ja yhdestä tai kahdesta valohoitokerrasta.

Pysyvän, vaikea-asteisen dysplasian yhteydessä voidaan paremman hoitovasteen saavuttamiseksi antaa lisähoitoja (korkeintaan kolme hoitoa, joiden välien on oltava vähintään 90 vuorokautta). Niiden yhteydessä on kuitenkin otettava huomioon lisääntynyt striktuuroiden muodostumisen mahdollisuus (katso kohdat 4.8 ja 5.1).

Sairauden kehittyminen syöväksi oli suhteessa annettujen PDT-hoitokuurien määrään. Syövän kehittymisriski oli suurempi niillä potilailla, joille annettiin yksi PDT-hoitokuuri, verrattuna potilaisiin, jotka saivat kaksi tai kolme PDT-hoitokuuria (50 % vs. 39 % vs. 11 %).

Valmisteen anto

Valmisteen käyttövalmiiksi saattamisen ohjeet on kohdassa 6.6.

Lääkärillä tulee olla koulutus fotodynaamiseen hoidon käyttöön. Ensimmäinen hoitovaihe on PhotoBarr-valmisteen injisointi hitaasti laskimoon. Toinen hoitovaihe on laservalolla säteilyttäminen 40–50 tunnin kuluttua annetusta PhotoBarr-injektiosta. Laservalohoito voidaan toistaa, kun injektiosta on kulunut 96–120 tuntia.

PhotoBarr ruiskutetaan hitaasti laskimoon 3–5 minuutin aikana kerta-annoksena. Jos liuosta joutuu vahingossa suonen ulkopuolelle (ekstravasaatio), suonen viereinen kudosa saattaa vaurioitua. Tästä syystä on syytä olla erityisen varovainen, jotta vältetään ekstravasaatio injektioalueella. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, kyseinen alue tulee suojata valolta vähintään 90 päivän ajan. Ekstravasaatioalueen injisoimisesta jollain toisella aineella ei tiedetä olevan hyötyä.

Aluetta säteilytetään valolla noin 40–50 tunnin kuluttua PhotoBarr-annoksesta valokuitudiffuusorilla, joka on viety keskityspallon keskikanavan läpi. Oikean valokuitudiffuusorin ja keskityspallon yhdistelmä valitaan ruokatorven hoidettavan limakalvoalueen pituuden mukaan (ks. taulukko 1).

Taulukko 1. Valokuitudiffuusorin ja keskityspallon yhdistelmä^a

Hoidettava Barrettin limakalvon pituus (cm)	Valokuitudiffuusorin koko (cm)	Pallon läpinäkyvän osan koko (cm)
6–7	9	7
4–5	7	5
1–3	5	3

^a Ruokatorven hoidettavan osan tulisi, jos vain mahdollista, sisältää sekä alku- että loppupäässä muutaman millimetrin verran normaalia kudosta.

Valoannokset

Valmisteen aktiivointia säädetään annetun kokonaisvaloannoksen avulla. Tavoitteena on altistaa ja hoitaa kaikki vaikea-asteisen dysplasian alueet ja koko Barrettin ruokatorvimuutosalue. Keskityspallolla annettu valoannos on 130 J/cm diffuusorin pituudelta. Prekliinisten tutkimusten pohjalta pallo-/diffuusoriyhdistelmän hyväksyttävä valovoima on 175–270 mW/cm diffuusorin pituudelta.

Valoannos voidaan laskea käyttämällä seuraavaa valon annosmittauskaavaa, joka koskee kaikkia valokuitudiffuusoreja:

$$\text{valoannos (J/cm)} = \frac{\text{diffuusorin teho (W)} \times \text{hoitoaika (sekunteja)}}{\text{diffuusorin pituus (cm)}}$$

Taulukossa 2 on esitetty asetukset, joilla annos voidaan antaa kaikkein lyhyimmällä ajalla (valovoima 270 mW/cm). Myös toinen vaihtoehto (valovoima 200 mW/cm) on otettu mukaan, jotta on mahdollista käyttää lasereita, joiden kokonaisteho on korkeintaan 2,5 W.

Taulukko 2. Valokuitujen tehot ja hoitoajat, joilla saadaan valovoima 130 J/cm diffuusorin pituudelta keskityspalloa käyttämällä

Pallon läpinäkyvän osan pituus (cm)	Diffuusorin pituus (cm)	Valovoima (mW/cm)	Tarvittava diffuusorin teho ^a (W)	Hoitoaika (s)	Hoitoaika (min:s)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Mitattuna upottamalla diffuusori tehomittarin kyvetiin ja lisäämällä lasertehoa vähitellen. Huom. Laserista tarvitaan korkeintaan teho, joka on 1,5-kertainen tarvittavaan diffuusorin tehoon verrattuna. Jos korkeampaa tehoa tarvitaan, järjestelmä on tarkastettava.

Ennen normaalia keskityspallohoitoa tulee kyhmyjen esihoitoon ensimmäisellä laservalohoitokerralla sekä sellaisten alueiden uusintahoittoon, jotka eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta ensimmäisen valohoidon jälkeen, käyttäen lyhyitä valokuitudiffuusoreja (≤ 2.5 cm) ja valoannosta 50 J/cm diffuusorin pituudelta. Tällöin valokuitudiffuusoria käytetään ilman palloa ja käytetyn valovoiman tulisi olla 400 mW/cm. Taulukossa 3 on esitetty sopivat valokuitujen tehot ja hoitoajat, kun käytetään valovoimaa 400 mW/cm.

Taulukko 3. Ilman keskityspalloa käytettävät lyhyet valokuitudiffuusorit, jotka tuottavat valoannoksen 50 J/cm diffuusorin pituudelta valovoiman ollessa 400 mW/cm

Diffuusorin pituus (cm)	Tarvittava diffuusorin teho ^a (W)	Hoitoaika (s)	Hoitoaika (min:s)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Mitattuna upottamalla diffuusori tehomittarin kyvetiin ja lisäämällä lasertehoa vähitellen Huom. Laserista tarvitaan korkeintaan teho, joka on 1,5-kertainen tarvittavaan diffuusorin tehoon verrattuna. Jos korkeampaa tehoa tarvitaan, järjestelmä on tarkastettava.

Ensimmäinen valoannos

Ensimmäisellä valohoitokerralla hoidetaan korkeintaan 7 cm:n alue Barrettin limakalvoa käyttämällä sopivan kokoista palloa ja valokuitudiffuusoria (taulukko 1.). Ensimmäiseen valohoitoon valitun alueen tulisi, jos mahdollista, sisältää kaikki vaikea-asteisen dysplasian alueet. Ensimmäiseen valohoitoon valitun Barrettin ruokatorven osan tulisi myös, jos vain mahdollista, sisältää sekä alkua loppupäässä muutaman millimetrin verran normaalia kudosta. Kyhmyt tulee esihoitaa lyhyellä ($\leq 2,5$ cm) valokuitudiffuusorilla, joka asetetaan suoraan kyhmyjä vasten, ja valoannoksella 50 J/cm diffuusorin pituudelta. Tämän jälkeen suoritetaan yllä kuvattu normaali keskityspallohoito.

Uusintavalohoito

Toinen laservalohoito voidaan antaa aikaisemmin hoidettuun osaan, jossa näkyy limakalvojen alueita, jotka eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta. Tällöin käytetään lyhyttä ($\leq 2,5$ cm) valokuitudiffuusoria valoannoksen ollessa 50 J/cm diffuusorin pituudelta (ks. taulukko 3). Hoito-ohjelma on kuvattu lyhyesti taulukossa 4. Potilailla, joiden Barrettin ruokatorven pituus on yli 7 cm, jäljellä oleva, aikaisemmin hoitamaton Barrettin epiteeli tulisi hoitaa toisella PDT-hoitokuurilla aikaisintaan 90 päivän päästä.

Taulukko 4. Vaikea-asteinen dysplasia enint. 7 cm:n pituisen Barrettin ruokatorven yhteydessä

Toimenpide	Tutkimuspäivä	Valohoitolaitteet	Hoidon tarkoitus
PhotoBarr-injektio	1. päivä	Ei	Valoherkistäjä-aineen kerryttäminen
Laservalohoito	3. päivä	3 cm, 5 cm tai 7 cm pallo (130 J/cm)	Aktivointi valolla
Laservalohoito	5. päivä	Lyhyt (≤ 2.5 cm) valokuitudiffuusori (50 J/cm)	Hoito vain alueille, joiden hoitovaste ei ollut riittävä

^a Erottavat kyhmyt on käsiteltävä lyhyellä diffuusorilla ja valoannoksella 50 J/cm ennen keskityspallohoitoa.

Potilaille voidaan antaa toinen PDT-hoito aikaisintaan 90 vuorokautta ensimmäisestä hoidosta. Aikaisemmin hoidettujen alueiden, joissa yhä näkyy vaikea-asteista dysplasiaa, tai uuden alueen hoitoon yli 7 cm:n pituisten Barrettin ruokatorvien yhteydessä voidaan kaiken kaikkiaan antaa korkeintaan kolme PDT-hoitoa (hoitojen välisen ajan on oltava vähintään 90 vuorokautta). Jäljellä olevat ja lisäalueet voidaan hoitaa samalla valohoitokerralla, jos pallo-/diffuusoriyhdistelmällä hoidettavien alueiden kokonaispituus ei ole yli 7 cm. Jos jokin ruokatorven aikaisemmin hoidettu osa ei ole parantunut riittävän hyvin ja/tai kudoksenäytteiden histologinen arviointi ei ole selvä, seuraavia PDT-hoitokuureja voidaan siirtää 1–2 kuukaudella.

Ratkaisevaa on varmistaa, että PhotoBarr-annos ja/tai valoannos on laskettu erittäin tarkasti, sillä väärä lääkevalmiste- tai valoannos voi johtaa hoidon tehokkuuden alenemiseen tai voi olla haitallista potilaalle. Fotodynaamista hoitoa PhotoBarr-valmisteella voivat antaa ainoastaan lääkärit, jotka ovat saaneet riittävästi koulutusta endoskooppisesta PDT-hoidosta ja vain sellaisissa laitoksissa, joissa on oikeat laitteet ja varusteet hoitoa varten.

Erityisryhmät

Lapset ja nuoret

PhotoBarrin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotta)

Annosta ei tarvitse muuttaa iän mukaan.

Heikentynyt munuaistoiminta Porfimerinatriumin vaikutusta potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3)

Heikentynyt maksan toiminta

Porfimerinatriumin vaikutusta potilaisiin, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ei ole tutkittu (katso kohta 4.3 ja 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille porfyriineille tai apuaineille.

Porfyria.

Vakava munuaisten ja/tai maksan toiminnan heikentyminen.

Ruokatorven tai mahalaukun laskimolaajentumat tai halkaisijaltaan yli 1 cm:n kokoiset ruokatorven haavaumat.

Henkitorven ja ruokatorven tai keuhkoputken ja ruokatorven välinen fisteli.

Suurten verisuonten epäilty eroosio, sillä silloin potilaalla on riski saada massiivinen, mahdollisesti kuolemaan johtava verenvuoto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

PhotoBarr-valmisteen kanssa tehtävän PDT-hoidon tehokkuutta ja erityisesti turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vasta-aiheita ruokatorven poistoleikkaukselle tai jotka eivät täytä poistoleikkaukseen vaadittuja kriteereitä. Fotodynaamista hoitoa PhotoBarr-valmisteella on tutkittu ainoastaan potilailla, joilla ei ole mitään vakavia sairauksia kuten pitkälle kehittyntä sydämen vajaatoimintaa tai vakavaa keuhkosairautta, joka voisi heikentää potilaan soveltuvuutta kirurgisiin toimenpiteisiin.

Kliinisissä tutkimuksissa PhotoBarr-valmisteella tehtävää PDT-hoitoa on tutkittu vain ensimmäistä kertaa limakalvon ablaatiohoitoa saavilla potilailla. Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla muiden limakalvon paikallisten ablaatiohoitojen hoitovaste on ollut huono.

Vanhukset

Hengityselimiin vaikuttavien haittavaikutusten, joita ovat mm. keuhkopussin nestekertymä tai hengenahdistus, vaara voi olla suurentunut yli 75-vuotiailla potilailla.

Keuhko- tai sydänsairaudet

Mikäli potilaalla on tai on ollut keuhko- tai sydänsairaus, hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tällaisilla potilailla voi olla suurentunut vaara saada sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia, joita ovat esim. sydämen rytmihäiriöt, rasitusrintakivut, hengenahdistus, yskä, keuhkopussin nestekertymä, nielutulehdus, atelektasi ja muut tilat, kuten kuivuminen (katso myös kohta 4.8).

Valoherkkyys

Kaikki potilaat, joille annetaan PhotoBarr-valmistetta, herkistyvät valolle ja heidän on pidettävä iho ja silmät suojattuna suoralta auringonvalolta ja voimakkaalta sisävalaistukselta (esim. hammaslääkärin tutkimuslamput, leikkaussalin valot, varjostamattomat hehkulamput lähietäisyydellä, loisteputket jne.) vähintään 90 vuorokautta hoidon jälkeen, sillä joillakin potilailla herkistyminen voi kestää jopa 90 vuorokautta tai pitempäänkin. Tänä aikana potilaiden tulee käyttää tummia aurinkolaseja, joiden valkoisen valon läpäisykyky on <4 % ulkona. Valoherkkyys johtuu valoherkistäjäaineen jäämistä, joita jää kaikkialle ihoon. Ihon altistaminen normaalille sisävalaistukselle on sitä vastoin hyväksi, sillä lääkeainejäämät inaktivoituvat vähitellen valon vaikutuksesta. Siksi potilaiden ei tulisi tänä aikana pysytellä pimennetyissä huoneissa vaan heitä tulisi kehottaa altistamaan iho normaalille sisävalolle. Valoherkkyuden aste voi vaihdella kehon eri osissa riippuen siitä, miten paljon kehonosaa on aikaisemmin altistettu valolle. Ennen kuin potilas saa altistaa mitään ihonosaa suoralle auringonvalolle tai kirkkaalle sisävalaistukselle, hänen tulee testata jäljellä olevan valoherkkyuden määrä. Pieni ihoalue altistetaan 10 minuutin ajaksi auringonvalolle. Silmien ympärillä oleva iho voi olla herkempi kuin muu iho ja siksi emme suosittele kasvojen ihon käyttöä testaukseen. Jos 24 tunnin kuluessa ei ilmene minkäänlaisia valoherkkyysreaktioita (ihon punoitusta, turvotusta, rakkuloita), potilas voi palata vähitellen normaaleihin ulkotoimiinsa. Aluksi kannattaa noudattaa varovaisuutta ja altistusta tulee lisätä asteittain. Jos rajatussa ihotestissä ilmenee valoherkkyysreaktioita, potilaan tulee suojautua kirkkaalta valolta vielä kahden viikon ajan, jonka jälkeen ihotesti voidaan uusia. Jos potilas matkustaa alueelle, jossa auringonvalo on voimakasta, hänen tulee tehdä valoherkkyystesti uudestaan. Tavalliset aurinkosuojavoiteet, jotka suojaavat UV-säteiltä, eivät suojaa valoherkkyysreaktioilta, sillä valoherkistäjäaine aktivoituu näkyvän valon vaikutuksesta.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettistä tai valmisteen turvallisuuteen liittyvää tietoa ei ole saatavilla koskien potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Koska on olemassa näyttöä siitä, että valoherkistäjäaineiden eliminaatio tapahtuu pääasiassa maksassa/sapessa, valotoksisten reaktioiden vakavuus sekä valoherkkyysaika saattaa kasvaa potilailla, jotka kärsivät minkä tahansa asteisesta maksan toiminnan heikentymisestä. PhotoBarr on vasta-aiheinen potilaille, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt. Potilaille, joiden maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt tulee tehdä selväksi, että ajanjakso, jolloin alla kuvattuja varotoimenpiteitä tulee noudattaa voi olla pitempi kuin 90 päivää.

Silmien herkkyys

Potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteys silmälääkəriin, jos he huomaavat mitään näköön liittyviä muutoksia PhotoBarr-valmisteella tehdyn PDT-hoidon jälkeen.

Yliherkkyys

Akuutteja yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu. Allergisen reaktion yhteydessä pitää suorittaa tarvittavat toimenpiteet (hoitostandardi) ja PDT-hoitoa ei pidä toistaa.

Lääkettä tulee antaa vain, kun anafylaksian arviointiin ja hoitoon perehtynyt henkilökunta ja siihen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.

Ei-sydänperäiset rintakivut

PDT-hoidon seurauksena potilaalla voi olla hoitoalueen tulehdusvasteesta johtuvaa rintalastan alaista kipua. Tällainen kipu voi olla niin voimakasta, että on aiheellista määrätä opiaatteja sisältäviä kipulääkkeitä lyhyeksi ajaksi.

Ruokatorven ahtauma

Ennalta ehkäisevää kortikosteroidin käyttöä ahtaumien muodostumisen vähentämiseksi tulee välttää PDT-hoidon aikana, sillä on osoitettu, että sen käyttö ei vähennä ahtaumien muodostumista vaan voi pahentaa tilannetta.

Potilaiden ravitseminen

PhotoBarr-valmisteella tehtävä PDT-hoito aiheuttaa usein nielemishäiriöitä, nielemiskipuja, pahoinvointia ja oksentelua. Siksi potilaita tulee kehottaa nauttimaan nestemäistä ruokaa ensimmäisinä päivinä (jopa 4 viikon ajan) laservalohoidon jälkeen. Jos ruoan ja/tai juomien nauttiminen on mahdotonta tai potilas oksentelee toistuvasti, häntä tulee kehottaa palaamaan sairaalaan tarkastusta ja tarvittaessa suonensisäistä nestehoitoa varten.

Käyttö ennen sädehoitoa tai sen jälkeen

Jos PDT-hoitoa käytetään ennen sädehoitoa tai sen jälkeen, hoitojen välillä tulee olla riittävästi aikaa, jotta edellisen hoidon aiheuttamat tulehdusreaktiot ehtivät laantua ennen uuden hoidon aloittamista.

Tromboembolia

Tromboemboliatapauksien riski saattaa kasvaa erityisesti potilailla, jotka on määrätty pitkäaikaiseen lepoon, sekä suuren leikkauksen jälkeen ja muiden tromboemboolian riskitekijöiden yhteydessä.

Seurantatoimenpiteet

Tietoa PhotoBarr-valmisteen pitkäkestoisista (yli kaksi vuotta kestäneistä) vaikutuksista ei ole saatavilla tällä hetkellä. Hoitavan lääkärin tulee myös olla tietoinen levyepiteelin päällekasvun mahdollisuudesta, jotta mahdollinen syöpävaara ei jää huomioimatta. Siksi riittävän tiukkaa tarkkailua on jatkettava, vaikka endoskopiassa näkyykin, että levyepiteelin normaali limakalvo on palautunut osittain tai täydellisesti. PhotoBarr-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa jatkoseurantatarkastukset tehtiin kolmen kuukauden välein. Sitten kun neljän peräkkäisen kudoksenäytteen tuloksissa ei enää havaittu vaikea-asteista dysplasiaa, jatkoseuranta tehtiin kuuden kuukauden välein (ks. kohta 5.1). Saatavilla olevaa hoitoa ja jatkoseurantaa koskevia ohjeita on noudatettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia tutkimuksia PhotoBarr-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden välisistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei ole tehty.

Tutkimus, jossa tutkittiin valmisteen farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, on osoittanut, että ennen PDT-hoitoa tai sen yhteydessä annetut, ahtaumien muodostumisen vähentämiseksi annetut kortikosteroidit saattavat heikentää hoidon turvallisuutta.

On mahdollista, että muiden valoherkistääjaineiden (esim. tetrasykliinien, sulfonamidien, fentiatsiinien, verensokeria alentavien sulfonyyliurea- ja sulfonamidien, tiatsididiureettien, griseofulviinin ja fluorokinolonien) samanaikainen käyttö voi lisätä valoherkyysoireita.

PhotoBarr-valmisteella tehty PDT-hoito aiheuttaa suoria solunsisäisiä vaurioita, sillä sen vaikutuksesta syntyy vapaiden radikaalien ketjureaktioita, jotka vaurioittavat solunsisäisiä kalvoja ja mitokondrioita. Kudoksen vaurioita syntyy myös verisuonten supistumisen sekä trombosyyttien aktivoitumisen, aggregaation ja hyytymien aiheuttaman iskemian seurauksena. Eläintutkimusten ja soluviljelyjen tuloksista voidaan päätellä, että monet kemialliset yhdisteet voivat vaikuttaa PDT-hoidon tehoon.

Esimerkkejä niistä on mainittu alla. Ihmisiä koskevaa tutkimustietoa, joka tukisi tai kumoaisi yllä mainitun, ei ole saatavilla. Yhdisteiden, jotka tukahduttavat aktiivisia happilajeja tai jotka sieppaavat radikaaleja (esim. dimetyylisulfoksidit, betakaroteeni, etanoli, formiaatit ja mannitoli), voidaan olettaa heikentävän PDT-hoidon tehoa. Prekliinisten tutkimustulosten pohjalta voidaan myös olettaa, että kudosiskemia, allopurinoli, kalsiuminestäjät ja jotkut prostaglandiinisynteesin estäjät voivat häiritä PhotoBarr-valmisteella tehtävää PDT-hoitoa. Lääkkeet, jotka vähentävät veren hyytymistä, verisuonten supistumista tai trombosyyttien aggregaatiota (esim. tromboksaani A₂:n estäjät) voivat heikentää PDT-hoidon tehoa.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä tietoa porfimeerinatriumin käytöstä raskauden aikana ei ole. Eläimillä tehdyt tutkimukset, jotka koskevat hoidon vaikutuksia raskauteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen, ovat puutteellisia (ks. kohta 5.3). Mahdollisia vaaroja ihmisille ei tunneta. Porfimeerinatriumia ei tule käyttää raskausaikana ellei se ole selvästi välttämätöntä. Synnytysikäisten naisten tulisi käyttää ehkäisyä ennen hoitoa, sen aikana ja vähintään 90 vuorokautta sen jälkeen.

Imetys

Porfimeerinatriumin imeytymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Rotilla porfimeerinatrium kulkeutui maitoon. Imetys tulisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. PDT-toimenpiteen aikana voidaan käyttää sedaatiota ja siksi sen jälkeen on syytä olla varovainen. Potilaiden ei tule ajaa autolla tai käyttää koneita valohoidon jälkeen, jos heidät on sedatoitu toimenpiteen aikana.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikki potilaat, joille annetaan PhotoBarr-valmistetta, herkistyvät valolle ja heidän tulee välttää auringonvaloa ja kirkasta sisävalaistusta (ks. kohta 4.4). Avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa kaikilla 24 terveellä tutkimushenkilöllä esiintyi valoherkkyyssreaktioita, jotka ilmenivät punoittavina ihottumina ja turvotuksena ja joiden voimakkuus oli lievistä kohtalaiseen. Valoherkkyyssreaktiot ilmenivät pääasiassa kasvojen, käsien ja niskan alueella, eli alueilla, jotka kaikkein herkimmin altistuvat auringonvalolle epähuomiossa. Muita harvinaisempia iho-oireita kuten lisääntynyt karvan kasvu, ihon värimuutokset, ihokyyhmyt, lisääntynyt ihon ryppyisyys ja ihon hauraus raportoitiin alueilla, joilla valoherkkyyssreaktioita oli tapahtunut. Nämä esiintymät voivat johtua valeporfyriatilasta (lääkkeen aiheuttama ohimenevä kutaaninen porfyria). Tähän tutkimukseen osallistuvien henkilöiden kokemien valoherkkyyssreaktioiden esiintymistiheys ja laatu poikkesi aikaisemmin syöpäpotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidusta (n. 20 %) sekä PhotoBarr-valmisteen kaupallisessa käytössä oma-aloitteisesti raportoidusta (< 20 %) esiintymistiheydestä. On mahdollista, että kliinisessä tutkimuskeskuksessa tapahtunut pitkäaikainen altistuminen valolle tai epähuomiossa tapahtunut altistuminen auringonvalolle potilaan kotiutuksen jälkeen aiheutti valoherkkyyssreaktioiden korkean esiintymistiheyden. Myös terveiden ja suhteellisen nuorten tutkimuspotilaiden aktiivisempi elämäntapa verrattuna syöpäpotilaiden elämäntapaan on saattanut olla vaikuttavana tekijänä näissä valoherkkyyssreaktioissa.

PhotoBarr PDT-hoitoa samanaikaisen omepratsolihoitoon kanssa (PDT + OM) verrattiin pelkästään omepratsolilla (pelkkä OM) hoidettuun ryhmään vaikea-asteista dysplasiaa potevilla Barrettin ruokatorvipotilailla tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. PDT + OM -ryhmässä hoidettiin 133 potilasta. Useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat valoherkkyyssreaktiot (69 %), ruokatorven ahtauma (40 %), oksentelu (32 %), ei-sydänperäiset rintakivut (20 %), kuume (20 %),

nielemishäiriöt (19 %), ummetus (13 %), nestevajaus (12 %) ja pahoinvointi (11 %). Useimmat näistä raportoiduista haittavaikutuksista olivat lieviä tai kohtalaisen voimakkaita.

b. Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa (taulukko 5) elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, <1/100); ei tunneta (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Yhteenveto porfimeerinatriumin haittavaikutuksista

<u>Infektiot</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Bronkiitti, kynsisieni, sinuiitti, ihoinfektio
<i>Ei tunneta:</i>	Pneumonia
<u>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Tyvisolusyöpä, lentigo-läiskät
<u>Veri- ja imunestejärjestelmän häiriöt</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Leukosytoosi
<i>Ei tunneta:</i>	Anemia
<u>Immuunijärjestelmän häiriöt</u>	
<i>Ei tunneta:</i>	Yliherkkyys
<u>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</u>	
<i>Erittäin yleinen:</i>	Nestevajaus*
<i>Yleinen:</i>	Heikentynyt ruokahalu, elektrolyyttihäiriöt
<i>Harvinainen:</i>	Hypokalemia
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	
<i>Yleinen:</i>	Ahdistuneisuus, unettomuus
<i>Harvinainen:</i>	Levottomuus
<u>Hermoston häiriöt</u>	
<i>Yleinen:</i>	Päänsärky, tuntoharha, makumuutokset
<i>Harvinainen:</i>	Huimaus, heikentynyt tuntoherkkyys, vapina
<u>Silmäoireet</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Silmien ärsytys, silmien turvotus
<i>Ei tunneta:</i>	Harmaakaihi
<u>Korva- ja sisäkorvahäiriöt</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Kuulon menetys, tinnitus, tinnituksen paheneminen
<u>Sydänhäiriöt:</u>	
<i>Yleinen:</i>	Sydämen tiheälyöntisyys, rintakivut
<i>Harvinainen:</i>	Rasitusrintakivut, sydämen eteisvärinä, epämukava tunne rinnassa
<u>Verenkiertohäiriöt</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Hypertensio, verenvuoto, kuumat aallot, hypotensio, ortostaattinen hypotensio
<i>Ei tunneta:</i>	Embolia, syvä laskimotromboosi, laskimotulehdus
<u>Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt</u>	
<i>Yleinen:</i>	Keuhkopussin nestekertymä, nielutulehdus, ateleктаasi ja hengenahdistus
<i>Harvinainen:</i>	Tukehtumisen tunne, rasitushengenahdistus, veriyskä, hypoksia, nenän tukkoisuus, aspiraatiokeuhkokuume, limainen yskä, hengitysvajaus, hengitysteiden tukkoisuus, vinkuva hengitys

<u>Ruoansulatuskanavanhäiriöt</u>	
<i>Erittäin yleinen:</i>	Hankinnainen ruokatorven ahtauma*, oksentelu*, nielemishäiriöt, ummetus, pahoinvointi*
<i>Yleinen:</i>	Nikotus, nielemiskivut, ripuli, dyspepsia, ruokatorven haavaumat, ylävatsakivut*, vatsakivut, verioksennus, ruokatorven kivut, röyhtäily, meleena (hematochezia), ruokatorven häiriöt, regurgitaatio, vatsan kovuus, ruokatorven spasmit, esofagiitti.
<i>Melko harvinainen:</i>	Löysä uloste, ulseratiivinen esofagiitti, epämukava tunne vatsassa, vatsan turvotus, alavatsakipu, hankinnainen mahanportin ahtauma, halkeilevat huulet, koliitti, ilmavaivat, gastriitti, GI-alueen verenvuoto, pahanhajuinen hengitys, ruokatorven verenvuoto, ruokatorven perforaatio.
<i>Ei tunneta:</i>	Trakeoesofageaalinen fisteli, gastrointestinaalinen nekroosi
<u>Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt</u>	
<i>Erittäin yleinen:</i>	Valoherkkyysreaktiot
<i>Yleinen:</i>	Kutina, ihottuma, ihon hauraus, ihon värimuutokset, ihohaavaumat, kesivä ihottuma, kuiva iho, milia, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, arvet, ihon hyperpigmentaatio, iholeesiot, ihokyyhmyt, nokkosihottuma.
<i>Melko harvinainen:</i>	Kylmä hikoilu, dermatiitti, epänormaali karvankasvu, lisääntynyt mustelmataipumus, keloidi, yöhikoilu, valoherkkyysihottuma, makulaarinen ihottuma, hilseilevä ihottuma, rupi, arven kipu, vitiligo.
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
<i>Yleinen:</i>	Selkäkipu, raajojen kivut
<i>Melko harvinainen:</i>	Nivelen kontraktuura, nivelen liikkuvuuden heikkeneminen, muskuloskeletaalinen rintakipu, plantaarfaskiitti
<u>Munuais- ja virtsateihäiriöt</u>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Virtsauampi
<u>Sukuelinten ja rintojen häiriöt</u>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Gynekomastia
<u>Synnytykselliset ja perinnölliset ja geneettiset häiriöt</u>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Pigmentoituneet luomet
<u>Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt</u>	
<i>Erittäin yleinen:</i>	Kuume
<i>Yleinen:</i>	Kankeus, väsymys
<i>Melko harvinainen:</i>	Kuumuden tunne, injektioalueen ihon punoitus, uneliaisuus, huono olo, perifeerinen edeema, kipu, pitting-edeema, heikentynyt lämmönsietokyky, heikkouden tunne
<u>Tutkimukset</u>	
<i>Yleinen:</i>	Painonlasku, kohonnut kehon lämpötila
<i>Melko harvinainen:</i>	Alentunut veren albumiinipitoisuus, kohonnut veren kloridipitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, alentunut hematokriitti, alentunut hemoglobiini, alentunut happisaturaatio, alentunut kokonaisproteiinipitoisuus
<u>Vammat ja myrkytykset</u>	
<i>Yleinen:</i>	Toimenpiteen jälkeinen kipu, naarmut
<i>Melko harvinainen:</i>	Rakkulat, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto

* katso kohta c.

c. Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

PhotoBarr PDT + OM -ryhmässä koetuista vakavista haittavaikutuksista 44 tapauksen (23,1 %) katsottiin liittyvän hoitoon. Useimmin raportoitu, hoidosta johtuva vakava haittavaikutus oli

nestevajaus, jota koki 5 potilasta (4 %). Useimmin koetut vakavat haittavaikutukset olivat ruoansulatusjärjestelmän häiriöt (8 % - 11 potilasta), erityisesti pahoinvointi (3 % - 4 potilasta), oksentelu (3%-4 potilasta) sekä ylävatsakivut (2 % - 2 potilasta).

Suurin osa hoidosta johtuvista ruokatorven ahtaumista (mukaan lukien ruokatorven kaventuminen ja ruokatorven striktuurat), joita raportoitiin PhotoBarr PDT + OM -ryhmässä, olivat lieviä tai kohtalaisen voimakkaita (92 %). Kaikkia striktuuratapauksia pidettiin hoidosta johtuvina ja yhtä prosenttia (1 %) pidettiin vakavana.

Ensimmäisen hoidon aikana ruokatorven striktuuroiden esiintymistiheys oli 12 %. Esiintymistiheys nousi 32 %:iin toisen hoitokuurin aikana, erityisesti ensimmäisen ja toisen hoidon päällekkäisillä alueilla, ja oli 10 % niillä, joille annettiin kolmas hoitokuuri. Suurin osa näistä oli lieviä tai kohtalaisen voimakkaita ja ne pystyttiin hoitamaan 1-2 dilataatiolla. Näistä kahdeksan prosenttia (8%) oli vakavia ja vaativat useita (6 - >10) dilataatiota. Ruokatorven ahtaumien muodostumista ei voida vähentää tai eliminoida steroidien käytöllä.

4.9 Yliannostus

PhotoBarr

PhotoBarr-valmisteen yliannostustapauksista ei ole olemassa tietoa. Suositeltu 2 mg/kg annos annettiin kahtena annoksena kahden päivän välein suositellun yhden kerta-annoksen sijaan (10 potilasta) ja kolmena annoksena kahden viikon ajalla (1 potilas) ilman raportoituja huomattavia haittavaikutuksia. Yliannostuksen vaikutuksia valoherkkyysreaktioiden kestoon ei tunneta. Laserhoitoa ei tule antaa silloin, jos PhotoBarr-valmistetta on yliannosteltu. Jos potilaalle annetaan liian suuri annos, hänen tulee suojata silmät ja iho suoralta auringonvalolta ja kirkkaalta sisävalaistukselta 90 päivän ajan. Sen jälkeen potilaiden tulee testata jäljellä olevan valoherkyyden määrä (ks. kohta 4.4).

Porfimeerinatriumia ei voida poistaa elimistöstä dialyysihoidolla.

Laservalo

Muutamille potilaille, joilla oli pinnallinen endobronkiaalinen tuumori, annettiin kahdesta kolmeen kertaa suositeltuja valoannoksia suuremmat valoannokset. Yhdellä potilaalla esiintyi hengenvaarallista hengenahdistusta ja toisilla ei huomattu mitään komplikaatioita. Valon yliannostuksesta voi olla seurauksena lisääntyneitä oireita ja normaalin kudoksen vaurioita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Herkistävät aineet, joita käytetään fotodynaamisessa/säteilyhoidossa, ATC-koodi: L01X D01

Toimintamekanismi

Porfimeerinatrium on porfyriinielementtisekoitus, jotka on linkitetty toisiinsa 2-8 elementin ketjuina. Porfimeerinatriumin sytotoksinen vaikutus käynnistyy valon ja hapen vaikutuksesta. PhotoBarr-valmisteella tehty fotodynaaminen hoito on kaksivaiheinen toimenpide. Ensimmäisessä vaiheessa potilaalle annetaan PhotoBarr-injektio laskimoon. Porfimeerinatriumin poistuminen useista kudoksista tapahtuu 40-72 tunnin aikana, mutta valmiste pysyy pidemmän ajan kasvaimissa, ihossa ja retikuloendoteliaalijärjestelmän elimissä (mukaan lukien maksa ja perna). Hoidon toisena vaiheena on kohdealueen valaiseminen laservalolla, jonka aallonpituus on 630 nm. Kasvain- ja dysplasiakudosten valikoituminen hoidon kohteeksi tapahtuu osittain ehkä porfimeerinatriumin selektiivisen kertymisen mutta pääasiassa selektiivisen valaisun avulla. Porfimeerinatriumin PDT -hoidon aiheuttamat soluvauriot ovat seurausta vapaiden radikaalien reaktioiden lisääntymisestä. Vapaiden radikaalien initiaatio tapahtuu porfimeerinatriumin absorboidessa valoa, jolloin se voi muodostaa viritystilan porfyriiniin. Porfimeerinatriumin spin-energia vaikuttaa molekyläariseen happeen, minkä johdosta

muodostuu singlettihapetta. Sitä seuraavat vapaiden radikaalien reaktiot pystyvät näin muodostamaan superoksidi- ja hydroksyyli-radikaaleja. Kasvaimen tuhoutuminen johtuu myös iskeemisestä nekroosista, joka on osittain seurausta tromboksaani A_2 :n vapautumisesta aiheutuvasta verisuonten tukkeutumisesta. Laservalohoidon teho perustuu fotokemialliseen, ei termiseen, reaktioon. Nekroottinen reaktio ja siihen liittyvä tulehdus kehittyvät usean päivän aikana.

Kliininen tehokkuus

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa PhotoBarr PDT + OM (omepratsoli) -potilasryhmää (n=183) verrattiin potilasryhmään, jolle annettiin pelkkää OM-hoitoa (n=70). Tähän tutkimukseen hyväksyttiin vain ne potilaat, joilla Barrettin ruokatorven vaikea-asteinen dysplasia oli todennettu kudostäytteenä. Potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen, jos heillä oli invasiivinen ruokatorven syöpä, heillä oli aikaisemmin ollut syöpä, joka oli muu kuin ihosyöpä (paitsi melanooma), tai he olivat saaneet aikaisemmin PDT-hoitoa ruokatorveen. Myös sellaiset potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, joilla oli omepratsolihoitoon vasta-aiheita.

PDT-hoitoon satunnaistetuille potilaille annettiin 2 mg/kg:n annos PhotoBarr-injektio hitaasti laskimoon 3–5 minuutin aikana. PhotoBarr-injektion jälkeen potilaille annettiin yksi tai kaksi valohoitoa. Ensimmäinen laservalohoito annettiin 40–50 tunnin päästä injektioista ja toinen hoito tarvittaessa 96–120 tunnin päästä injektioista. Samanaikainen omepratsoli-hoito (20 mg 2 kertaa päivässä) aloitettiin vähintään 2 päivää ennen PhotoBarr-injektioita. Pelkästään OM-hoitoon satunnaistetut potilaat saivat 2 kertaa päivässä 20 mg omepratsolia suun kautta koko tutkimuksen ajan.

Potilaita seurattiin 3 kuukauden välein niin kauan kunnes 4 perättäisessä, neljännesvuosittain tehdyssä endoskooppisessa kudostäytteenä ei enää näkynyt vaikea-asteista dysplasiaa eli tulokset olivat negatiivisia. Tämän jälkeen seuranta tehtiin 2 kertaa vuodessa kunnes viimeisenä tutkimukseen tullut potilas oli läpikäynyt vähintään 24 kuukautta kestävästä jälkiseurannan satunnaistamisen jälkeen.

PhotoBarr PDT + OM -hoito oli tehokasta vaikea-asteisen dysplasian hoidossa Barrettin ruokatorvipotilailla. Lopullisessa analyysissä, joka suoritettiin vähintään 24 kuukautta kestäneen seurannan päätyttyä, vaikea-asteinen dysplasia oli poissa tilastollisesti huomattavalla osuudella (77%) PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilaista, kun taas pelkän OM-hoidon saaneessa ryhmässä osuus oli 39 % potilaista ($p < 0,0001$). 52 %:lla PDT + OM -ryhmän potilaista levyepiteeli osoittautui normaaliksi ja 59 %:lla ei ollut dysplasiaa, kun taas pelkän OM-ryhmän potilailla vastaavat luvut olivat 7 % ja 14 % ($p < 0,0001$). Nämä tulokset vahvistavat tuloksia, jotka havainnoitiin vähintään 6 kuukauden seurannan jälkeen, jolloin 72 %:lla PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilaista vaikea-asteinen dysplasia oli poissa, kun taas pelkän OM-ryhmän potilaista sama luku oli 31 %. Levyepiteeli oli normaalia 41 %:lla potilaista ja 49 %:lla ei ollut dysplasiaa.

Kahden vuoden vähimmäisseurannan päätyttyä 13 %:lla PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilaista sairaus oli kehittynyt syöväksi verrattuna pelkän OM-ryhmän 28 %:iin hoitoaikeen mukaisessa ryhmässä (intention-to-treat, ITT). Niiden PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilaiden osuus, joilla sairaus kehittyi syöväksi, oli tilastollisesti alhaisempi kuin pelkän OM-hoidon saaneessa ryhmässä ($p = 0,0060$). Eloonsijäiskäyrät osoittivat, että koko jälkiseurannan päätyttyä, PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilailla oli 83 %:n mahdollisuus elää ilman syöpää verrattuna 53 %:n mahdollisuuteen pelkän OM-hoidon saaneilla potilailla. Näiden kahden tutkimushaaran eloonsijäiskäyrien vertailussa log-rank-testiä käyttäen havaittiin tilastollisesti merkittävä ero ryhmien käyriä ITT-ryhmässä ($p = 0,0014$), mikä osoittaa huomattavan viiveen muutosten etenemisessä syöväksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Porfimeerinatriumin farmakokinetiikkaa on tutkittu 12:lla endobronkiaalista syöpää sairastavalla potilaalla sekä 23 terveellä vapaaehtoisella henkilöllä (11 miestä ja 12 naista), joille annettiin 2 mg/kg:n annos porfimeerinatriumia hitaasti laskimoon. Plasmanäytteitä otettiin 56 päivän ajalta (potilailta) tai 36 päivän ajalta (vapaaehtoiset) injektion jälkeen.

Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) heti injektion jälkeen oli potilailla 79,6 µg/ml (CV 61 %, vaihteluväli 39-222) kun taas koehenkilöillä C_{max} -arvoksi määritettiin 40 µg/ml ja $AUC_{(inf)}$ -arvo oli 2400 µg/h/ml.

Leviäminen

PhotoBarr-valmisteen *in vitro* -sitoutuminen ihmisen seerumin proteiineihin on noin 90 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä 20–100 µg/ml.

Elimistöä poistuminen

Porfimeerinatrium poistuu kehosta hitaasti sen keskimääräisen puhdistuman (CL_T) ollessa 0,859 ml/h/kg (CV 53 %) potilaissa. Valmiste hajosi seerumissa biekspontiaalisesti, sillä oli hidas jakautumisvaihe ja erittäin pitkä eliminaatiovaihe, joka alkoi noin 24 tuntia injektion jälkeen. Keskimääräinen puoliintumisaika $t_{1/2}$ oli potilailla 21,5 päivää (CV 26 %, vaihteluväli 264–672) ja 17 päivää koehenkilöillä.

Erityisryhmät

Porfimeerinatriumin vaikutusta potilaisiin, joiden maksan ja munuaisten toiminta on heikentynyt, ei ole tutkittu (ks kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Sukupuolella ei ollut vaikutusta farmakokineettisiin muuttujiin lukuun ottamatta t_{max} -arvoa, joka oli noin 1,5 tuntia naisilla ja 0,17 miehillä. Aiotun valoaktivoinnin aikaan 40–50 tuntia injektion jälkeen porfimeerinatriumin farmakokineettiset profiilit olivat miehillä ja naisilla hyvin samanlaiset.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Porfimeerinatrium ei ollut mutageeninen tavallisissa genotoksisuustesteissä ilman valoa. Valoaktivoinnissa Porfimeerinatrium oli mutageeninen joissakin *in vitro* -testeissä.

Lisääntymiseen vaikuttava toksisuutta selvittävät tutkimukset ovat riittämättömät eivätkä ne siksi tue porfimeerinatriumin turvallisuutta raskauden aikana, sillä valoaktivointia ei ole käytetty. Rotilla ja kaniineilla havaittiin näissä tutkimuksissa sikiötoksisuutta (mutta ei teratogeenisyyttä) vain arvioiduilla, laskimoon annetuilla annoksilla (suurempi tai yhtä suuri kuin 4 mg/kg) ja suuremmalla esiintymistiheydellä (päivittäin) kuin kliinisessä käytössä.

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että porfimeerinatriumin osien erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteiden kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suolahappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkeainetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine: 3 vuotta

Valmis liuos: käytettävä välittömästi (3 tunnin kuluessa).

Käyttövalmis PhotoBarr-liuos tulee suojata valolta ja käyttää 3 tunnin kuluessa. Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan kolme tuntia 23 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta tuote on käytettävä välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Ei lasten ulottuville.

Älä käytä pakkauksessa ja injektiopullossa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Valmiin liuoksen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

15 mg kuiva-ainetta lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa (vetoisuus 7 ml), harmaa butyyylitulppa. Pakkauksen koko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet liuottamisesta käyttövalmiiksi

Injektiopullon sisältö, 15 mg PhotoBarr-valmistetta, tulee saattaa käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 6,6 ml 5 %:sta glukoosiliuosta. Liuoksen lopullinen porfimeerimatriumpitoisuus on 2,5 mg/ml.

Älä käytä muita laimennusaineita. Älä sekoita PhotoBarr-valmistetta muiden lääkkeiden kanssa samaan liuokseen.

PhotoBarr-injektionestepulloja tulee valmistaa riittävä määrä, yhden potilaan annos on 2 mg/kg. Useimmille potilaille (paino korkeintaan 75 kg) riittää kaksi 75 mg:n PhotoBarr-injektiopulloa. Yksi 15 mg:n injektiopullo tarvitaan kutakin 7,5 lisäpainokiloa kohti.

Roiskeet ja hävittäminen

PhotoBarr-roiskeet tulee pyyhkiä kostealla pyyhkeellä. Iho- ja silmäkontaktia tulee välttää mahdollisten valoherkkyyssreaktioiden vuoksi; kumikäsineiden ja silmäsuojusten käyttöä suositellaan.

PhotoBarr-valmiste on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan kerran ja kaikki käyttämätön liuos tulee hävittää.

Kaikki käyttämättömät tuotteet ja jättemateriaalit tulee hävittää paikallisten määräysten mukaisesti.

Tahaton altistuminen

PhotoBarr ei ole ensisijaisesti silmiä tai ihoa ärsyttävä aine. Koska sillä on kuitenkin valoherkkyttä aiheuttavia vaikutuksia, PhotoBarr saattaa olla silmä ja/tai ihoa ärsyttävä aine kirkkaassa valossa. On tärkeää välttää kontaktia silmien ja ihon kanssa liuottamisen ja käytön aikana. Kuten terapeuttisen yliannostuksen kanssa, tahattomasti altistunutta henkilöä tulee suojella kirkkaalta valolta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/272/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 25 maaliskuu 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4 maaliskuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Yksityiskohtaisia tietoja tästä tuotteesta on saatavissa Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PhotoBarr 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 75 mg porfimeerinatriumia. Käyttövalmiin porfimeerinatriumliuoksen määrä on 2,5 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine liuosta varten.

Kylmäkuivattu tummanpunainen/ruskeanpunainen jauhe tai kakku

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

PhotoBarr-valmisteella tehtävä fotodynaaminen hoito (PDT) on tarkoitettu vaikean dysplasian hoitoon Barrettin ruokatorvipotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

PhotoBarr-valmisteella tehtävä fotodynaaminen hoito tulisi aloittaa vain endoskooppisiin laserhoitoihin perehtyneen lääkärin toimesta tai hänen valvonnassaan. Lääkettä tulee antaa vain, kun anafylaksian arviointiin ja hoitoon perehtynyt henkilökunta ja siihen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.

Annostus

Suositeltu PhotoBarr-annostus on 2 mg/kg.

$$\text{Liuotettu PhotoBarr-liuos (ml)} = \frac{\text{potilaan paino (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{potilaan paino}$$

PhotoBarr on liuotettuna väriltään tummanpunainen tai punertavan ruskea, samea liuos.

Ainoastaan sellaista liuosta tulee käyttää, jossa ei ole hiukkasia tai nähtävää liuoksen hajoamista.

Fotodynaaminen hoito PhotoBarr-valmisteella on kaksivaiheinen toimenpide, jossa potilaalle annetaan lääkevalmistetta ja valohoitoa. Yksi PDT-hoito koostuu siis yhdestä injektiosta ja yhdestä tai kahdesta valohoitokerrasta.

Pysyvän, vaikea-asteisen dysplasian yhteydessä voidaan paremman hoitovasteen saavuttamiseksi antaa lisähoitoja (korkeintaan kolme hoitoa, joiden välien on oltava vähintään 90 vuorokautta). Niiden yhteydessä on kuitenkin otettava huomioon lisääntynyt strikturoiden muodostumisen mahdollisuus (katso kohdat 4.8 ja 5.1).

Sairauden kehittyminen syöväksi oli suhteessa annettujen PDT-hoitokuurien määrään. Syövän kehittymisriski oli suurempi niillä potilailla, joille annettiin yksi PDT-hoitokuuri, verrattuna potilaisiin, jotka saivat kaksi tai kolme PDT-hoitokuuria (50 % vs. 39 % vs. 11 %).

Valmisteen anto

Valmisteen käyttövalmiiksi saattamisen ohjeet on kohdassa 6.6.

Lääkärillä tulee olla koulutus fotodynaamiseen hoidon käyttöön. Ensimmäinen hoitovaihe on PhotoBarr-valmisteen injisointi hitaasti laskimoon. Toinen hoitovaihe on laservalolla säteilyttäminen 40–50 tunnin kuluttua annetusta PhotoBarr-injektiosta. Laservalohoito voidaan toistaa, kun injektiosta on kulunut 96–120 tuntia.

PhotoBarr ruiskutetaan hitaasti laskimoon 3–5 minuutin aikana kerta-annoksena. Jos liuosta joutuu vahingossa suonen ulkopuolelle (ekstravasaatio), suonen viereinen kudosa saattaa vaurioitua. Tästä syystä on syytä olla erityisen varovainen, jotta vältetään ekstravasaatio injektioalueella. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, kyseinen alue tulee suojata valolta vähintään 90 päivän ajan. Ekstravasaatioalueen injisoimisesta jollain toisella aineella ei tiedetä olevan hyötyä.

Aluetta säteilytetään valolla noin 40–50 tunnin kuluttua PhotoBarr-annoksesta valokuitudiffuusorilla, joka on viety keskityspallon keskikanavan läpi. Oikean valokuitudiffuusorin ja keskityspallon yhdistelmä valitaan ruokatorven hoidettavan limakalvoalueen pituuden mukaan (ks. taulukko 1).

Taulukko 1. Valokuitudiffuusorin ja keskityspallon yhdistelmä^a

Hoidettava Barrettin limakalvon pituus (cm)	Valokuitudiffuusorin koko (cm)	Pallon läpinäkyvän osan koko (cm)
6–7	9	7
4–5	7	5
1–3	5	3

^a Ruokatorven hoidettavan osan tulisi, jos vain mahdollista, sisältää sekä alku- että loppupäässä muutaman millimetrin verran normaalia kudosta.

Valoannokset

Valmisteen aktiivointia säädetään annetun kokonaisvaloannoksen avulla. Tavoitteena on altistaa ja hoitaa kaikki vaikea-asteisen dysplasian alueet ja koko Barrettin ruokatorvimuutosalue.

Keskityspallolla annettu valoannos on 130 J/cm diffuusorin pituudelta. Prekliinisten tutkimusten pohjalta pallo-/diffuusoriyhdistelmän hyväksyttävä valovoima on 175–270 mW/cm diffuusorin pituudelta.

Valoannos voidaan laskea käyttämällä seuraavaa valon annosmittauskaavaa, joka koskee kaikkia valokuitudiffuusoreja:

$$\text{valoannos (J/cm)} = \frac{\text{diffuusorin teho (W)} \times \text{hoitoaika (sekunteja)}}{\text{diffuusorin pituus (cm)}}$$

Taulukossa 2 on esitetty asetukset, joilla annos voidaan antaa kaikkein lyhyimmällä ajalla (valovoima 270 mW/cm). Myös toinen vaihtoehto (valovoima 200 mW/cm) on otettu mukaan, jotta on mahdollista käyttää lasereita, joiden kokonaisteho on korkeintaan 2,5 W.

Taulukko 2. Valokuitujen tehot ja hoitoajat, joilla saadaan valovoima 130 J/cm diffuusorin pituudelta keskityspalloa käyttämällä

Pallon läpinäkyvän osan pituus (cm)	Diffuusorin pituus (cm)	Valovoima (mW/cm)	Tarvittava diffuusorin teho ^a (W)	Hoitoaika (s)	Hoitoaika (min:s)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00

		200	1,80	650	10:50
--	--	-----	------	-----	-------

^a Mitattuna upottamalla diffuusori tehomittarin kyvetiin ja lisäämällä lasertehoa vähitellen. Huom. Laserista tarvitaan korkeintaan teho, joka on 1,5-kertainen tarvittavaan diffuusorin tehoon verrattuna. Jos korkeampaa tehoa tarvitaan, järjestelmä on tarkastettava.

Ennen normaalia keskityspallohoitoa tulee kyhmyjen esihoitoon ensimmäisellä laservalohoitokerralla sekä sellaisten alueiden uusintahoittoon, jotka eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta ensimmäisen valohoidon jälkeen, käyttää lyhyitä valokuitudiffusoreja (≤ 2.5 cm) ja valoannosta 50 J/cm diffuusorin pituudelta. Tällöin valokuitudiffusoria käytetään ilman palloa ja käytetyn valovoiman tulisi olla 400 mW/cm. Taulukossa 3 on esitetty sopivat valokuitujen tehot ja hoitoajat, kun käytetään valovoimaa 400 mW/cm.

Taulukko 3. Ilman keskityspalloa käytettävät lyhyet valokuitudiffusorit, jotka tuottavat valoannoksen 50 J/cm diffuusorin pituudelta valovoiman ollessa 400 mW/cm

Diffuusorin pituus (cm)	Tarvittava diffuusorin teho ^a (W)	Hoitoaika (s)	Hoitoaika (min:s)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Mitattuna upottamalla diffuusori tehomittarin kyvetiin ja lisäämällä lasertehoa vähitellen Huom. Laserista tarvitaan korkeintaan teho, joka on 1,5-kertainen tarvittavaan diffuusorin tehoon verrattuna. Jos korkeampaa tehoa tarvitaan, järjestelmä on tarkastettava.

Ensimmäinen valoannos

Ensimmäisellä valohoitokerralla hoidetaan korkeintaan 7 cm:n alue Barrettin limakalvoa käyttämällä sopivan kokoista palloa ja valokuitudiffusoria (taulukko 1.). Ensimmäiseen valohoitoon valitun alueen tulisi, jos mahdollista, sisältää kaikki vaikea-asteisen dysplasian alueet. Ensimmäiseen valohoitoon valitun Barrettin ruokatorven osan tulisi myös, jos vain mahdollista, sisältää sekä alkua loppupäässä muutaman millimetrin verran normaalia kudosta. Kyhmyt tulee esihoitaa lyhyellä ($\leq 2,5$ cm) valokuitudiffusorilla, joka asetetaan suoraan kyhmyjä vasten, ja valoannoksella 50 J/cm diffuusorin pituudelta. Tämän jälkeen suoritetaan yllä kuvattu normaali keskityspallohoito.

Uusintavalohoito

Toinen laservalohoito voidaan antaa aikaisemmin hoidettuun osaan, jossa näkyy limakalvojen alueita, jotka eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta. Tällöin käytetään lyhyttä ($\leq 2,5$ cm) valokuitudiffusoria valoannoksen ollessa 50 J/cm diffuusorin pituudelta (ks. taulukko 3). Hoito-ohjelma on kuvattu lyhyesti taulukossa 4. Potilailla, joiden Barrettin ruokatorven pituus on yli 7 cm, jäljellä oleva, aikaisemmin hoitamaton Barrettin epiteeli tulisi hoitaa toisella PDT-hoitokurilla aikaisintaan 90 päivän päästä.

Taulukko 4. Vaikea-asteinen dysplasia enint. 7 cm:n pituisen Barrettin ruokatorven yhteydessä

Toimenpide	Tutkimuspäivä	Valohoitolaitteet	Hoidon tarkoitus
PhotoBarr-injektio	1. päivä	Ei	Valoherkistäjä-aineen kerryttäminen
Laservalohoito	3. päivä	3 cm, 5 cm tai 7 cm pallo (130 J/cm)	Aktivointi valolla
Laservalohoito	5. päivä	Lyhyt (≤ 2.5 cm) valokuitudiffuusori (50 J/cm)	Hoito vain alueille, joiden hoitovaste ei ollut riittävä

^a Erottavat kyhmyt on käsiteltävä lyhyellä diffuusorilla ja valoannoksella 50 J/cm ennen keskityspallohoitoa.

Potilaille voidaan antaa toinen PDT-hoito aikaisintaan 90 vuorokautta ensimmäisestä hoidosta. Aikaisemmin hoidettujen alueiden, joissa yhä näkyy vaikea-asteista dysplasiaa, tai uuden alueen hoitoon yli 7 cm:n pituisten Barrettin ruokatorvien yhteydessä voidaan kaiken kaikkiaan antaa korkeintaan kolme PDT-hoitoa (hoitojen välisen ajan on oltava vähintään 90 vuorokautta). Jäljellä olevat ja lisäalueet voidaan hoitaa samalla valohoitokerralla, jos pallo-/diffusoriyhdistelmällä hoidettavien alueiden kokonaispituus ei ole yli 7 cm. Jos jokin ruokatorven aikaisemmin hoidettu osa ei ole parantunut riittävän hyvin ja/tai kudoksenäytteiden histologinen arviointi ei ole selvä, seuraavia PDT-hoitokuureja voidaan siirtää 1–2 kuukaudella.

Ratkaisevaa on varmistaa, että PhotoBarr-annos ja/tai valoannos on laskettu erittäin tarkasti, sillä väärä lääkevalmiste- tai valoannos voi johtaa hoidon tehokkuuden alenemiseen tai voi olla haitallista potilaalle. Fotodynaamista hoitoa PhotoBarr-valmisteella voivat antaa ainoastaan lääkärit, jotka ovat saaneet riittävästi koulutusta endoskooppisesta PDT-hoidosta ja vain sellaisissa laitoksissa, joissa on oikeat laitteet ja varusteet hoitoa varten.

Erityisryhmät

Lapset ja nuoret

PhotoBarrin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotta)

Annosta ei tarvitse muuttaa iän mukaan.

Heikentynyt munuaistoiminta

Porfimernatriumin vaikutusta potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3)

Heikentynyt maksan toiminta

Porfimernatriumin vaikutusta potilaisiin, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ei ole tutkittu (katso kohta 4.3 ja 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille sekä muille porfyriineille tai apuaineille.
- Porfyria.
- Vakava munuaisten ja/tai maksan toiminnan heikentyminen.
- Ruokatorven tai mahalaukun laskimolaajentumat tai halkaisijaltaan yli 1 cm:n kokoiset ruokatorven haavaumat.
- Henkitorven ja ruokatorven tai keuhkoputken ja ruokatorven välinen fisteli.
- Suurten verisuonten epäilty eroosio, sillä silloin potilaalla on riski saada massiivinen, mahdollisesti kuolemaan johtava verenvuoto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

PhotoBarr-valmisteen kanssa tehtävän PDT-hoidon tehokkuutta ja erityisesti turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vasta-aiheita ruokatorven poistoleikkaukselle tai jotka eivät täytä poistoleikkaukseen vaadittuja kriteereitä. Fotodynaamista hoitoa PhotoBarr-valmisteella on tutkittu ainoastaan potilailla, joilla ei ole mitään vakavia sairauksia kuten pitkälle kehittyntä sydämen

vajaatoimintaa tai vakavaa keuhkosairautta, joka voisi heikentää potilaan soveltuvuutta kirurgisiin toimenpiteisiin.

Kliinisissä tutkimuksissa PhotoBarr-valmisteella tehtävää PDT-hoitoa on tutkittu vain ensimmäistä kertaa limakalvon ablaatiohoitoa saavilla potilailla. Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla muiden limakalvon paikallisten ablaatiohoitojen hoitovaste on ollut huono.

Vanhukset

Hengityselimiin vaikuttavien haittavaikutusten, joita ovat mm. keuhkopussin nestekertymä tai hengenahdistus, vaara voi olla suurentunut yli 75-vuotiailla potilailla.

Keuhko- tai sydänsairaudet

Mikäli potilaalla on tai on ollut keuhko- tai sydänsairaus, hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tällaisilla potilailla voi olla suurentunut vaara saada sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia, joita ovat esim. sydämen rytmihäiriöt, rasisusrintakivut, hengenahdistus, yskä, keuhkopussin nestekertymä, nielutulehdus, atelektiaasi ja muut tilat kuten kuivuminen (katso myös kohta 4.8).

Valoherkkyys

Kaikki potilaat, joille annetaan PhotoBarr-valmistetta, herkistyvät valolle ja heidän on pidettävä iho ja silmät suojattuna suoralta auringonvalolta ja voimakkaalta sisävalaistukselta (esim. hammaslääkärin tutkimuslamput, leikkaussalin valot, varjostamattomat hehkulamput lähietäisyydellä, loisteputket jne.) vähintään 90 vuorokautta hoidon jälkeen, sillä joillakin potilailla herkistyminen voi kestää jopa 90 vuorokautta tai pitempäänkin. Tänä aikana potilaiden tulee käyttää tummia aurinkolaseja, joiden valkoisen valon läpäisykyky on <4 % ulkona. Valoherkkyys johtuu valoherkistäjäaineen jäämistä, joita jää kaikkialle ihoon. Ihon altistaminen normaalille sisävalaistukselle on sitä vastoin hyväksi, sillä lääkeainejäämät inaktivoituvat vähitellen valon vaikutuksesta. Siksi potilaiden ei tulisi tänä aikana pysytellä pimennetyissä huoneissa vaan heitä tulisi kehoittaa altistamaan iho normaalille sisävalolle. Valoherkkyuden aste voi vaihdella kehon eri osissa riippuen siitä, miten paljon kehonosaa on aikaisemmin altistettu valolle. Ennen kuin potilas saa altistaa mitään ihonosaa suoralle auringonvalolle tai kirkkaalle sisävalaistukselle, hänen tulee testata jäljellä olevan valoherkkyuden määrä. Pieni ihoalue altistetaan 10 minuutin ajaksi auringonvalolle. Silmien ympärillä oleva iho voi olla herkempi kuin muu iho ja siksi emme suosittele kasvojen ihon käyttöä testaukseen. Jos 24 tunnin kuluessa ei ilmene minkäänlaisia valoherkkyysreaktioita (ihon punoitusta, turvotusta, rakkuloita), potilas voi palata vähitellen normaaleihin ulkotoimiinsa. Aluksi kannattaa noudattaa varovaisuutta ja altistusta tulee lisätä asteittain. Jos rajatussa ihotestissä ilmenee valoherkkyysreaktioita, potilaan tulee suojautua kirkkaalta valolta vielä kahden viikon ajan, jonka jälkeen ihotesti voidaan uusia. Jos potilas matkustaa alueelle, jossa auringonvalo on voimakasta, hänen tulee tehdä valoherkkyystesti uudestaan. Tavalliset aurinkosuojavoiteet, jotka suojaavat UV-säteiltä, eivät suojaa valoherkkyysreaktioilta, sillä valoherkistäjäaine aktivoituu näkyvän valon vaikutuksesta.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettistä tai valmisteen turvallisuuden liittyvää tietoa ei ole saatavilla koskien potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Koska on olemassa näyttöä siitä, että valoherkistäjäaineiden eliminaatio tapahtuu pääasiassa maksassa/sapessa, valotoksisten reaktioiden vakavuus sekä valoherkkyysaika saattaa kasvaa potilailla, jotka kärsivät minkä tahansa asteisesta maksan toiminnan heikentymisestä. PhotoBarr on vasta-aiheinen potilaille, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt. Potilaille, joiden maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt tulee tehdä selväksi, että ajanjakso, jolloin alla kuvattuja varotoimenpiteitä tulee noudattaa voi olla pitempi kuin 90 päivää.

Silmien herkkyys

Potilaita tulee kehoittaa ottamaan yhteys silmälääkəriin, jos he huomaavat mitään näköön liittyviä muutoksia PhotoBarr-valmisteella tehdyn PDT-hoidon jälkeen.

Yliherkkyys

Akutteja yliherkkyyssreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on raportoitu. Allergisen reaktion yhteydessä pitää suorittaa tarvittavat toimenpiteet (hoitostandardi) ja PDT-hoitoa ei pidä toistaa. Lääkettä tulee antaa vain, kun anafylaksian arviointiin ja hoitoon perehtynyt henkilökunta ja siihen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.

Ei-sydänperäiset rintakivut

PDT-hoidon seurauksena potilaalla voi olla hoitoalueen tulehdusvasteesta johtuvaa rintalastan alaista kipua. Tällainen kipu voi olla niin voimakasta, että on aiheellista määrätä opiaatteja sisältäviä kipulääkkeitä lyhyeksi ajaksi.

Ruokatorven ahtauma

Ennalta ehkäisevää kortikosteroidin käyttöä ahtaumien muodostumisen vähentämiseksi tulee välttää PDT-hoidon aikana, sillä on osoitettu, että sen käyttö ei vähennä ahtaumien muodostumista vaan voi pahentaa tilannetta.

Potilaiden ravitseminen

PhotoBarr-valmisteella tehtävä PDT-hoito aiheuttaa usein nielemishäiriöitä, nielemiskipuja, pahoinvointia ja oksentelua. Siksi potilaita tulee kehoittaa nauttimaan nestemäistä ruokaa ensimmäisinä päivinä (jopa 4 viikon ajan) laservalohoidon jälkeen. Jos ruoan ja/tai juomien nauttiminen on mahdotonta tai potilas oksentelee toistuvasti, häntä tulee kehoittaa palaamaan sairaalaan tarkastusta ja tarvittaessa suonensisäistä nestehoitoa varten.

Käyttö ennen sädehoitoa tai sen jälkeen

Jos PDT-hoitoa käytetään ennen sädehoitoa tai sen jälkeen, hoitojen välillä tulee olla riittävästi aikaa, jotta edellisen hoidon aiheuttamat tulehdusreaktiot ehtivät laantua ennen uuden hoidon aloittamista.

Tromboembolia

Tromboemboliatapauksien riski saattaa kasvaa erityisesti potilailla, jotka on määrätty pitkäaikaiseen lepoon, sekä suuren leikkauksen jälkeen ja muiden tromboem bolian riskitekijöiden yhteydessä.

Seurantatoimenpiteet

Tietoa PhotoBarr-valmisteen pitkäkestoisista (yli kaksi vuotta kestäneistä) vaikutuksista ei ole saatavilla tällä hetkellä. Hoitavan lääkärin tulee myös olla tietoinen levyepiteelin päällekasvun mahdollisuudesta, jotta mahdollinen syöpävaara ei jää huomioimatta.

Siksi riittävän tiukkaa tarkkailua on jatkettava, vaikka endoskopiassa näkyykin, että levyepiteelin normaali limakalvo on palautunut osittain tai täydellisesti.

PhotoBarr-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa jatkoseurantatarkastukset tehtiin kolmen kuukauden välein. Sitten kun neljän peräkkäisen kudosnäytteen tuloksissa ei enää havaittu vaikea-asteista dysplasiaa, jatkoseuranta tehtiin kuuden kuukauden välein (ks. kohta 5.1). Saatavilla olevaa hoitoa ja jatkoseurantaa koskevia ohjeita on noudatettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia tutkimuksia PhotoBarr-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden välisistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei ole tehty.

Tutkimus, jossa tutkittiin valmisteen farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, on osoittanut, että ennen PDT-hoitoa tai sen yhteydessä annetut, ahtaumien muodostumisen vähentämiseksi annetut kortikosteroidit saattavat heikentää hoidon turvallisuutta.

On mahdollista, että muiden valoherkistäjäaineiden (esim. tetrasykliinien, sulfonamidien, fentiatsiinien, verensokeria alentavien sulfonyyliurea-valmisteiden, tiatsididiureettien, griseofulviinin ja fluorokinolonien) samanaikainen käyttö voi lisätä valoherkkyyssreaktiota.

PhotoBarr-valmisteella tehty PDT-hoito aiheuttaa suoria solunsisäisiä vaurioita, sillä sen vaikutuksesta syntyy vapaiden radikaalien ketjureaktioita, jotka vaurioittavat solunsisäisiä kalvoja ja mitokondrioita. Kudosvaurioita syntyy myös verisuonten supistumisen sekä trombosyyttien aktivoitumisen, aggregaation ja hyytymien aiheuttaman iskemian seurauksena. Eläintutkimusten ja soluviljelyjen tuloksista voidaan päätellä, että monet kemialliset yhdisteet voivat vaikuttaa PDT-hoidon tehoon. Esimerkkejä niistä on mainittu alla. Ihmisiä koskevaa tutkimustietoa, joka tukisi tai kumoaisi yllä mainitun, ei ole saatavilla.

Yhdisteiden, jotka tukahduttavat aktiivisia happilajeja tai jotka sieppaavat radikaaleja (esim. dimetyylisulfoksidi, betakaroteeni, etanoli, formiaatit ja mannitoli), voidaan olettaa heikentävän PDT-hoidon tehoa. Prekliinisten tutkimustulosten pohjalta voidaan myös olettaa, että kudosiskemia, allopurinoli, kalsiuminestäjät ja jotkut prostaglandiinisynteesin estäjät voivat häiritä PhotoBarr-valmisteella tehtävää PDT-hoitoa. Lääkkeet, jotka vähentävät verenhiyytymistä, verisuonten supistumista tai trombosyyttien aggregaatiota (esim. tromboksaani A₂:n estäjät) voivat heikentää PDT-hoidon tehoa.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä tietoa porfimeerinatriumin käytöstä raskauden aikana ei ole. Eläimillä tehdyt tutkimukset, jotka koskevat hoidon vaikutuksia raskauteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen, ovat puutteellisia (ks. kohta 5.3). Mahdollisia vaaroja ihmisille ei tunneta. Porfimeerinatriumia ei tule käyttää raskausaikana ellei se ole selvästi välttämätöntä. Synnytysikäisten naisten tulisi käyttää ehkäisyä ennen hoitoa, sen aikana ja vähintään 90 vuorokautta sen jälkeen.

Imetys

Porfimeerinatriumin imeytymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Rotilla porfimeerinatrium kulkeutui maitoon. Imetys tulisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. PDT-toimenpiteen aikana voidaan käyttää sedaatiota ja siksi sen jälkeen on syytä olla varovainen. Potilaiden ei tule ajaa autolla tai käyttää koneita valohoidon jälkeen, jos heidät on sedatoitu toimenpiteen aikana.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikki potilaat, joille annetaan PhotoBarr-valmistetta, herkistyvät valolle ja heidän tulee välttää auringonvaloa ja kirkasta sisävalaistusta (ks. kohta 4.4). Avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa kaikilla 24 terveellä tutkimushenkilöllä esiintyi valoherkkyyssuhteita, jotka ilmenivät punoittavina ihottumina ja turvotuksena ja joiden voimakkuus oli lievistä kohtalaiseen. Valoherkkyyssuhteet ilmenivät pääasiassa kasvojen, käsien ja niskan alueella, eli alueilla, jotka kaikkein herkimmin altistuvat auringonvalolle epähuomiossa. Muita harvinaisempia iho-oireita kuten lisääntynyt karvan kasvu, ihon värimuutokset, ihokyyhmyt, lisääntynyt ihon ryppyisyys ja ihon hauraus raportoitiin alueilla, joilla valoherkkyyssuhteita oli tapahtunut. Nämä esiintymät voivat johtua valemorfia-tilasta (lääkkeen aiheuttama ohimenevä kutaaninen porfyria). Tähän tutkimukseen osallistuvien henkilöiden kokemien valoherkkyyssuhteiden esiintymistiheys ja laatu poikkesi aikaisemmin syöpäpotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidusta (n. 20 %) sekä PhotoBarr-valmisteen kaupallisessa käytössä oma-aloitteisesti raportoidusta (< 20 %) esiintymistiheydestä. On mahdollista, että kliinisessä tutkimuskeskuksessa tapahtunut pitkäaikainen altistuminen valolle tai epähuomiossa tapahtunut altistuminen auringonvalolle potilaan kotiutuksen jälkeen aiheutti valoherkkyyssuhteiden korkean esiintymistiheyden. Myös terveiden ja suhteellisen

nuorten tutkimuspotilaiden aktiivisempi elämäntapa verrattuna syöpäpotilaiden elämäntapaan on saattanut olla vaikuttavana tekijänä näissä valoherkkyystapauksissa.

PhotoBarr PDT-hoitoa samanaikaisen omepratsolihoidon kanssa (PDT + OM) verrattiin pelkästään omepratsolilla (pelkkä OM) hoidettuun ryhmään vaikea-asteista dysplasiaa potevilla Barrettin ruokatorvipotilailla tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. PDT + OM -ryhmässä hoidettiin 133 potilasta. Useimmin raportoidut haittavaikutukset olivat valoherkkyysreaktiot (69 %), ruokatorven ahtauma (40 %), oksentelu (32 %), ei-sydänperäiset rintakivut (20 %), kuume (20 %), nielemishäiriöt (19 %), ummetus (13 %), nestevajaus (12 %) ja pahoinvointi (11 %). Useimmat näistä raportoiduista haittavaikutuksista olivat lieviä tai kohtalaisen voimakkaita.

b. Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa (taulukko 5) elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, <1/100); ei tunneta (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Yhteenveto porfimeerinatriumin haittavaikutuksista

<u>Infektiot</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Bronkiitti, kynsisieni, sinuiitti, ihoinfektiot
<i>Ei tunneta:</i>	Pneumonia
<u>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Tyvisolusyöpä, lentigo-läiskät
<u>Veri- ja imunestejärjestelmän häiriöt</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Leukosytoosi
<i>Ei tunneta:</i>	Anemia
<u>Immuunijärjestelmän häiriöt</u>	
<i>Ei tunneta:</i>	Yliherkkyys
<u>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</u>	
<i>Erittäin yleinen:</i>	Nestevajaus*
<i>Yleinen:</i>	Heikentynyt ruokahalu, elektrolyyttihäiriöt
<i>Harvinainen:</i>	Hypokalemia
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	
<i>Yleinen:</i>	Ahdistuneisuus, unettomuus
<i>Harvinainen:</i>	Levottomuus
<u>Hermoston häiriöt</u>	
<i>Yleinen:</i>	Päänsärky, tuntoharha, makumuutokset
<i>Harvinainen:</i>	Huimaus, heikentynyt tuntoherkkyys, vapina
<u>Silmäoireet</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Silmien ärsytys, silmien turvotus
<i>Ei tunneta:</i>	Harmaakaihi
<u>Korva- ja sisäkorvahäiriöt</u>	
<i>Harvinainen:</i>	Kuulon menetys, tinnitus, tinnituksen paheneminen
<u>Sydänhäiriöt:</u>	
<i>Yleinen:</i>	Sydämen tiheälyöntisyys, rintakivut
<i>Harvinainen:</i>	Rasitusrintakivut, sydämen eteisvärinä, epämukava tunne rinnassa
<u>Verenkiertohäiriöt</u>	

<i>Harvinainen:</i>	Hypertensio, verenvuoto, kuumat aallot, hypotensio, ortostaattinen hypotensio
<i>Ei tunneta:</i>	Embolia, syvä laskimotromboosi, laskimotulehdus
<u>Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt</u>	
<i>Yleinen:</i>	Keuhkopussin nestekertymä, nielutulehdus, atelektaasi ja hengenahdistus
<i>Harvinainen:</i>	Tukehtumisen tunne, rasitushengenahdistus, veriyskä, hypoksia, nenän tukkoisuus, aspiraatiokeuhkokuume, limainen yskä, hengitysvajaus, hengitysteiden tukkoisuus, vinkuva hengitys
<u>Ruoansulatuskanavanhäiriöt</u>	
<i>Erittäin yleinen:</i>	Hankinnainen ruokatorven ahtauma*, oksentelu*, nielemishäiriöt, ummetus, pahoinvointi*
<i>Yleinen:</i>	Nikotus, nielemiskivut, ripuli, dyspepsia, ruokatorven haavaumat, ylävatsakivut*, vatsakivut, verioksennus, ruokatorven kivut, röyhtäily, meleena (hematochezia), ruokatorven häiriöt, regurgitaatio, vatsan kovuus, ruokatorven spasmit, esofagiitti.
<i>Melko harvinainen:</i>	Löysä uloste, ulseratiivinen esofagiitti, epämukava tunne vatsassa, vatsan turvotus, alavatsakipu, hankinnainen mahanportin ahtauma, halkeilevat huulet, koliitti, ilmavaivat, gastriitti, GI-alueen verenvuoto, pahanhajuinen hengitys, ruokatorven verenvuoto, ruokatorven perforaatio.
<i>Ei tunneta:</i>	Trakeoesophageaalinen fisteli, gastrointestinaalinen nekroosi
<u>Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt</u>	
<i>Erittäin yleinen:</i>	Valoherkkyysreaktiot
<i>Yleinen:</i>	Kutina, ihottuma, ihon hauraus, ihon värimuutokset, ihoaavaumat, kesivä ihottuma, kuiva iho, milia, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, arvet, ihon hyperpigmentaatio, iholeesiot, ihokyyhmyt, nokkosihottuma.
<i>Melko harvinainen:</i>	Kylmä hikoilu, dermatiitti, epänormaali karvankasvu, lisääntynyt mustelmataipumus, keloidi, yöhikoilu, valoherkkyysihottuma, makulaarinen ihottuma, hilseilevä ihottuma, rupi, arven kipu, vitiligo.
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
<i>Yleinen:</i>	Selkäkipu, raajojen kivut
<i>Melko harvinainen:</i>	Nivelen kontraktuura, nivelen liikkuvuuden heikkeneminen, muskuloskeletaalinen rintakipu, plantaarifaskiitti
<u>Munuais- ja virtsateihäiriöt</u>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Virtsainfektio
<u>Sukuelinten ja rintojen häiriöt</u>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Gynekomastia
<u>Synnytykselliset ja perinnölliset sekä geneettiset häiriöt</u>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Pigmentoituneet luomet
<u>Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt</u>	
<i>Erittäin yleinen:</i>	Kuume
<i>Yleinen:</i>	Kankeus, väsymys
<i>Melko harvinainen:</i>	Kuumuuden tunne, injektioalueen ihon punoitus, uneliaisuus, huono olo, perifeerinen edeema, kipu, pitting-edeema, heikentynyt lämmönsietokyky, heikkouden tunne
<u>Tutkimukset</u>	
<i>Yleinen:</i>	Painonlasku, kohonnut kehon lämpötila
<i>Melko harvinainen:</i>	Alentunut veren albumiinipitoisuus, kohonnut veren kloridipitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, alentunut hematokriitti, alentunut hemoglobiini, alentunut happisaturaatio, alentunut kokonaisproteiinipitoisuus
<u>Vammat ja myrkytykset</u>	

<i>Yleinen:</i>	Toimenpiteen jälkeinen kipu, naarmut
<i>Melko harvinainen:</i>	Rakkulat, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto

* katso kohta c.

c. Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

PhotoBarr PDT + OM -ryhmässä koetuista vakavista haittavaikutuksista 44 tapauksen (23,1 %) katsottiin liittyvän hoitoon. Useimmin raportoitu, hoidosta johtuva vakava haittavaikutus oli nestevaja, jota koki 5 potilasta (4 %). Useimmin koetut vakavat haittavaikutukset olivat ruoansulatusjärjestelmän häiriöt (8 % - 11 potilasta), erityisesti pahoinvointi (3 % - 4 potilasta), oksentelu (3%-4 potilasta) sekä ylävatsakivut (2 % - 2 potilasta).

Suurin osa hoidosta johtuvista ruokatorven ahtaumista (mukaan lukien ruokatorven kaventuminen ja ruokatorven striktuurat), joita raportoitiin PhotoBarr PDT + OM -ryhmässä, olivat lieviä tai kohtalaisen voimakkaita (92 %). Kaikkia striktuuratapauksia pidettiin hoidosta johtuvina ja yhtä prosenttia (1 %) pidettiin vakavana.

Ensimmäisen hoidon aikana ruokatorven striktuuroiden esiintymistiheys oli 12 %. Esiintymistiheys nousi 32 %:iin toisen hoitokuurin aikana, erityisesti ensimmäisen ja toisen hoidon päällekkäisillä alueilla, ja oli 10 % niillä, joille annettiin kolmas hoitokuuri. Suurin osa näistä oli lieviä tai kohtalaisen voimakkaita ja ne pystyttiin hoitamaan 1–2 dilataatiolla. Näistä kahdeksan prosenttia (8 %) oli vakavia ja vaativat useita (6 – >10) dilataatiota. Ruokatorven ahtaumien muodostumista ei voida vähentää tai eliminoida steroidien käytöllä.

4.9 Yliannostus

PhotoBarr

PhotoBarr-valmisteen yliannostustapauksista ei ole olemassa tietoa. Suositeltu 2 mg/kg annos annettiin kahtena annoksena kahden päivän välein suositellun yhden kerta-annoksen sijaan (10 potilasta) ja kolmena annoksena kahden viikon ajalla (1 potilas) ilman raportoituja huomattavia haittavaikutuksia. Yliannostuksen vaikutuksia valoherkkyyreaktioiden kestoon ei tunneta. Laserhoitoa ei tule antaa silloin, jos PhotoBarr-valmistetta on yliannosteltu. Jos potilaalle annetaan liian suuri annos, hänen tulee suojata silmät ja iho suoralta auringonvalolta ja kirkkaalta sisävalaistukselta 90 päivän ajan. Sen jälkeen potilaiden tulee testata jäljellä olevan valoherkkyyden määrä (ks. kohta 4.4). Porfimeerinatriumia ei voida poistaa elimistöstä dialyysihoidolla.

Laservalo

Muutamille potilaille, joilla oli pinnallinen endobronkiaalinen tuumori, annettiin kahdesta kolmeen kertaa suositeltuja valoannoksia suuremmat valoannokset. Yhdellä potilaalla esiintyi hengenvaarallista hengenahdistusta ja toisilla ei huomattu mitään komplikaatioita. Valon yliannostuksesta voi olla seurauksena lisääntyneitä oireita ja normaalin kudoksen vaurioita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Herkistävät aineet, joita käytetään fotodynaamisessa/säteilyhoidossa, ATC-koodi: L01X D01

Toimintamekanismi

Porfimeerinatrium on porfyriinielementtisekoitus, jotka on linkitetty toisiinsa 2-8 elementin ketjuina. Porfimeerinatriumin sytotoksinen vaikutus käynnistyy valon ja hapen vaikutuksesta. PhotoBarr-valmisteella tehty fotodynaaminen hoito on kaksivaiheinen toimenpide. Ensimmäisessä vaiheessa potilaalle annetaan PhotoBarr-injektio laskimoon. Porfimeerinatriumin poistuminen useista kudoksista tapahtuu 40-72 tunnin aikana, mutta valmiste pysyy pidemmän ajan kasvaimissa, ihossa ja

retikuloendotelialijärjestelmän elimissä (mukaan lukien maksa ja perna). Hoidon toisena vaiheena on kohdealueen valaiseminen laservalolla, jonka aallonpituus on 630 nm. Kasvain- ja dysplasiakudosten valikoituminen hoidon kohteeksi tapahtuu osittain ehkä porfimeerinatriumin selektiivisen kertymisen mutta pääasiassa selektiivisen valaisun avulla. Porfimeerinatriumin PDT -hoidon aiheuttamat soluvauriot ovat seurausta vapaiden radikaalien reaktioiden lisääntymisestä. Vapaiden radikaalien initiaatio tapahtuu porfimeerinatriumin absorboidessa valoa, jolloin se voi muodostaa viritystilan porfyriiniin. Porfimeerinatriumin spin-energia vaikuttaa molekylaariseen happeen, minkä johdosta muodostuu singlettihapetta. Sitä seuraavat vapaiden radikaalien reaktiot pystyvät näin muodostamaan superoksidi- ja hydroksyyli-radikaaleja. Kasvaimen tuhoutuminen johtuu myös iskeemisestä nekroosista, joka on osittain seurausta tromboksaani A_2 :n vapautumisesta aiheutuvasta verisuonten tukkeutumisesta. Laservalohoidon teho perustuu fotokemialliseen, ei termiseen, reaktioon. Nekroottinen reaktio ja siihen liittyvä tulehdus kehittyvät usean päivän aikana.

Kliininen tehokkuus

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa PhotoBarr PDT + OM (omepratsoli) -potilasryhmää (n=183) verrattiin potilasryhmään, jolle annettiin pelkkää OM-hoitoa (n=70). Tähän tutkimukseen hyväksyttiin vain ne potilaat, joilla Barrettin ruokatorven vaikea-asteinen dysplasia oli todennettu kudostäytteenä. Potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen, jos heillä oli invasiivinen ruokatorven syöpä, heillä oli aikaisemmin ollut syöpä, joka oli muu kuin ihosyöpä (paitsi melanooma), tai he olivat saaneet aikaisemmin PDT-hoitoa ruokatorveen. Myös sellaiset potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, joilla oli omepratsolihoitoon vasta-aiheita.

PDT-hoitoon satunnaistetuille potilaille annettiin 2 mg/kg:n annos PhotoBarr-injektio hitaasti laskimoon 3–5 minuutin aikana. PhotoBarr-injektion jälkeen potilaille annettiin yksi tai kaksi valohoitoa. Ensimmäinen laservalohoito annettiin 40–50 tunnin päästä injektioista ja toinen hoito tarvittaessa 96–120 tunnin päästä injektioista. Samanaikainen omepratsoli-hoito (20 mg 2 kertaa päivässä) aloitettiin vähintään 2 päivää ennen PhotoBarr-injektioita. Pelkästään OM-hoitoon satunnaistetut potilaat saivat kaksi kertaa päivässä 20 mg omepratsolia suun kautta koko tutkimuksen ajan.

Potilaita seurattiin 3 kuukauden välein niin kauan kunnes neljässä perättäisessä, neljännesvuosittain tehdyssä endoskooppisessa kudostäytteenä ei enää näkynyt vaikea-asteista dysplasiaa eli tulokset olivat negatiivisia. Tämän jälkeen seuranta tehtiin 2 kertaa vuodessa kunnes viimeisenä tutkimukseen tullut potilas oli läpikäynyt vähintään 24 kuukautta kestävä jälkiseurannan satunnaistamisen jälkeen.

PhotoBarr PDT + OM -hoito oli tehokasta vaikea-asteisen dysplasian hoidossa Barrettin ruokatorvipotilailla. Lopullisessa analyysissä, joka suoritettiin vähintään 24 kuukautta kestäneen seurannan päätyttyä, vaikea-asteinen dysplasia oli poissa tilastollisesti huomattavalla osuudella (77%) PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilaista, kun taas pelkän OM-hoidon saaneessa ryhmässä osuus oli 39 % potilaista ($p<0,0001$). 52 %:lla PDT + OM -ryhmän potilaista levyepiteeli osoittautui normaaliksi ja 59 %:lla ei ollut dysplasiaa, kun taas pelkän OM-ryhmän potilailla vastaavat luvut olivat 7 % ja 14 % ($p<0,0001$). Nämä tulokset vahvistavat tuloksia, jotka havainnoitiin vähintään 6 kuukauden seurannan jälkeen, jolloin 72 %:lla PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilaista vaikea-asteinen dysplasia oli poissa, kun taas pelkän OM-ryhmän potilaista sama luku oli 31 %. Levyepiteeli oli normaalia 41 %:lla potilaista ja 49 %:lla ei ollut dysplasiaa.

Kahden vuoden vähimmäisseurannan päätyttyä 13 %:lla PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilaista sairaus oli kehittynyt syöväksi verrattuna pelkän OM-ryhmän 28 %:iin hoitoaikkeen mukaisessa ryhmässä (intent-to-treat, ITT). Niiden PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilaiden osuus, joilla sairaus kehittyi syöväksi, oli tilastollisesti alhaisempi kuin pelkän OM-hoidon saaneessa ryhmässä ($p=0,0060$). Eloonsijäiskäyrät osoittivat, että koko jälkiseurannan päätyttyä, PhotoBarr PDT + OM -ryhmän potilailla oli 83 %:n mahdollisuus elää ilman syöpää verrattuna 53 %:n mahdollisuuteen pelkän OM-hoidon saaneilla potilailla. Näiden kahden tutkimushaaran eloonsijäiskäyrien vertailussa log-rank-testiä käyttäen havaittiin tilastollisesti merkittävä ero ryhmien käyriä ITT-ryhmässä ($p=0,0014$), mikä osoittaa huomattavan viiveen muutosten etenemisessä syöväksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Porfimeerinatriumin farmakokinetiikkaa on tutkittu 12:lla endobronkiaalista syöpää sairastavalla potilaalla sekä 23 terveellä vapaaehtoisella henkilöllä (11 miestä ja 12 naista), joille annettiin 2 mg/kg:n annos porfimeerinatriumia laskimoon. Plasmanäytteitä otettiin 56 päivän ajalta (potilailta) tai 36 päivän ajalta (vapaaehtoiset) injektion jälkeen.

Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) heti injektion jälkeen oli potilailla 79,6 µg/ml (CV 61 %, vaihteluväli 39-222) kun taas koehenkilöillä $C_{\max}$ -arvoksi määritettiin 40 µg/ml ja $AUC_{(inf)}$ -arvo oli 2400 µg/h/ml.

Leviäminen

PhotoBarr-valmisteen *in vitro* -sitoutuminen ihmisen seerumin proteiineihin on noin 90 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä 20–100 µg/ml.

Elimistöstä poistuminen

Porfimeerinatrium poistuu kehosta hitaasti sen keskimääräisen puhdistuman (CL_T) ollessa 0,859 ml/h/kg (CV 53 %) potilaissa.

Valmiste hajosi seerumissa biekspotentiaalisesti, sillä oli hidas jakautumisvaihe ja erittäin pitkä eliminaatiovaihe, joka alkoi noin 24 tuntia injektion jälkeen. Keskimääräinen puoliintumisaika $t_{1/2}$ oli potilailla 21,5 päivää (CV 26 %, vaihteluväli 264–672) ja 17 päivää koehenkilöillä.

Erityisryhmät

Porfimeerinatriumin vaikutusta potilaisiin, joiden maksan ja munuaisten toiminta on heikentynyt, ei ole tutkittu (ks kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Sukupuolella ei ollut vaikutusta farmakokineettisiin muuttujiin lukuun ottamatta $t_{\max}$ -arvoa, joka oli noin 1,5 tuntia naisilla ja 0,17 miehillä. Aiotun valoaktiivoinnin aikaan 40–50 tuntia injektion jälkeen porfimeerinatriumin farmakokineettiset profiilit olivat miehillä ja naisilla hyvin samanlaiset.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Porfimeerinatrium ei ollut mutageeninen tavallisissa genotoksisuustesteissä ilman valoa. Valoaktiivoinnissa Porfimeerinatrium oli mutageeninen joissakin *in vitro* -testeissä.

Lisääntymiseen vaikuttava toksisuutta selvittävät tutkimukset ovat riittämättömät eivätkä ne siksi tue porfimeerinatriumin turvallisuutta raskauden aikana, sillä valoaktiivointia ei ole käytetty. Rotilla ja kaniineilla havaittiin näissä tutkimuksissa sikiötoksisuutta (mutta ei teratogeenisyyttä) vain arvioiduilla, laskimoon annetuilla annoksilla (suurempi tai yhtä suuri kuin 4 mg/kg) ja suuremmalla esiintymistiheydellä (päivittäin) kuin kliinisessä käytössä.

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että porfimeerinatriumin osien erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteiden kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suolahappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkeainetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine: 3 vuotta

Valmis liuos: käytettävä välittömästi (3 tunnin kuluessa)

Käyttövalmis PhotoBarr-liuos tulee suojata valolta ja käyttää 3 tunnin kuluessa. Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan kolme tuntia 23 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta tuote on käytettävä välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Ei lasten ulottuville.

Älä käytä pakkauksessa ja injektiopullossa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Valmiin liuoksen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

75 mg kuiva-ainetta lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa (vetoisuus 40 ml), harmaa butyylitulppa. Pakkauksen koko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuottaminen käyttövalmiiksi

Injektiopullon sisältö, 75 mg PhotoBarr-valmistetta, tulee saattaa käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 31,8 ml 5 %:sta glukoosiliuosta. Liuoksen lopullinen porfimeerinatriumpitoisuus on 2,5 mg/ml.

Älä käytä muita laimennusaineita. Älä sekoita PhotoBarr-valmistetta muiden lääkkeiden kanssa samaan liuokseen. PhotoBarr-injektionestepulloja tulee valmistaa riittävä määrä, yhden potilaan annos on 2 mg/kg. Useimmille potilaille (paino korkeintaan 75 kg) riittää kaksi 75 mg:n PhotoBarr-injektiopulloa. Yksi 15 mg:n injektiopullo tarvitaan kutakin 7,5 lisäpainokiloa kohti.

Roiskeet ja hävittäminen

PhotoBarr-roiskeet tulee pyyhkiä kostealla pyyhkeellä. Iho- ja silmäkontaktia tulee välttää mahdollisten valoherkkyyssreaktioiden vuoksi; kumikäsineiden ja silmäsuojusten käyttöä suositellaan.

PhotoBarr-valmiste on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan kerran ja kaikki käyttämätön liuos tulee hävittää.

Kaikki käyttämättömät tuotteet ja jättemateriaalit tulee hävittää paikallisten määräysten mukaisesti.

Tahaton altistuminen

PhotoBarr ei ole ensisijaisesti silmiä tai ihoa ärsyttävä aine. Koska sillä on kuitenkin valoherkkyyttä aiheuttavia vaikutuksia, PhotoBarr saattaa olla silmä ja/tai ihoa ärsyttävä aine kirkkaassa valossa. On tärkeää välttää kontaktia silmien ja ihon kanssa liuottamisen ja käytön aikana. Kuten terapeutin yliannostuksen kanssa, tahattomasti altistunutta henkilöä tulee suojella kirkkaalta valolta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/272/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 25 maaliskuu 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4 maaliskuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Yksityiskohtaisia tietoja tästä tuotteesta on saatavissa Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUVAN LIITTYVÄT EHDOT**

A ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Ranska

B MYYNTILUVAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. liite I: Valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Myyntiluvanhaltijan tulee sopia koulutusmateriaalin yksityiskohdista kansallisten päätösvaltaisten viranomaisten kanssa varmistaakseen, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka aikovat määrätä ja/tai jakaa PhotoBarr -valmistetta ovat saaneet seuraavat:

- Lääkkeen määräjän opas
- Lääkkeen määräjän diasarja
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu annostus- ja valvontaopas
- Potilaskortti
- Potilaille tarkoitettu tietopaketti

Seuraavat *avainasiat* tulee sisältyä koulutusmateriaaleihin:

Lääkkeen määräjän tietopaketti ja Lääkkeen määräjän diasarja

- Koulutusmateriaali on suunniteltu auttamaan lääkäreitä optimoimaan hyöty-riski suhde porfimeerilla tehtävässä hoidossa.
- Potilaita EI tule hoitaa porfimeerilla jos:
 - o heillä on vakava maksasairaus
 - o heillä on henkitorven tai keuhkoputken ja ruokatorven välinen fisteli.
 - o heillä on suurten verisuonten epäilty eroosio.
- Varovaisuutta tulee noudattaa jos potilailla on lievä maksasairaus

Ennen hoidon aloittamista,

- o Potilas tulee suojata ihotyypin mukaisesti
- o Potilaalle tulee ilmoittaa porfimeerin pitkästä puolittumisajasta ja siitä, että seos aktivoituu valosta.
- o Potilaiden tulee välttää valolle altistumista 60-90 päivää hoidon jälkeen.
- o kaikkien potilaiden tulee saada tieto siitä, että UV-säteily suoja ei ole tehokas suojaamaan näkyvältä valolta, joka aktivoi porfimeerin.
- o Potilaiden tulee saada tieto mahdollisista riskitekijöistä (ihon fototyypistä ja maksan vajaatoiminnasta).
- o Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin mikäli merkkejä/oireita viitteellisestä valoherkkyydestä ilmenee porfimeerilla tehtävän hoidon aikana tai sen jälkeen.

Terveystieteiden ammattilaisille tarkoitettu annostus- ja valvontatietopaketti

- On tärkeää noudattaa täydellisesti porfimeerin liuottamista ja annostelemista koskevia ohjeita.
- On tärkeää, että valoannos on asianmukainen ja laserin asetukset ovat kunnossa.
- Kaikki käyttämätön tuotemateriaali tai jättemateriaali tulee hävittää kansallisten vaatimusten mukaisesti.
- Terveystieteiden ammattilaisten tulee olla tietoisia sivuvaikutuksista, joita voi tulla hoidon aikana tai pian hoidon jälkeen ja siitä kuinka niitä hoidetaan.
- Potilaita tulee varoittaa pitkäaikaisten sivuvaikutusten mahdollisuudesta, erityisesti valoherkkyydestä, sekä tarpeesta kääntyä lääkärin puoleen jos niitä ilmenee.
- Merkitse potilaan ihotyyppi ja injektioikänpäivämäärä potilaskorttiin

Potilaskortti

- Potilaiden tulee esittää tämä kortti kaikille heitä hoitaville lääkäreille
- PhotoBarr
 - o Säilyy kehossasi 60-90 päivää injektion jälkeen
 - o Se aktivoituu näkyvästä valosta
 - o Valoherkkyyseriski on kohonnut
 - o Altistunut iho muuttuu punaiseksi ja aiheuttaa useimmissa tapauksissa vain epämukavuutta, mutta vakavat valoherkkyyssymptomit ovat mahdollisia.
 - o Kaupoissa saatavilla olevat aurinkosuojat eivät ole tehokkaita estämään valosta johtuvaa herkkyyttä.
 - o Valoherkkyyttä voi estää vain välttämällä altistumista auringolle 90 päivää PhotoBarr-injektion saamisen jälkeen
- Sinua ei saa hoitaa PhotoBarr-valmisteen kanssa mikäli sinulla on vakava maksasairaus (esim. kirroosi)
- Sinut tulee suojata ihotyypin mukaisesti
- Paikka kortissa, johon lääkäri voi merkitä ihotyypin ja injektioikänpäivämäärän.

Potilaan tietopaketti

- Lyhyt taustatieto ja esittely siitä mikä on Barrettin ruokatorvi ja vaikea dysplasia
- Mitä on fotodynaaminen hoito
- Potilaiden tulee ilmoittaa lääkärille **ennen** hoitojen aloittamista, mikäli heillä on vakava maksasairaus.
- PhotoBarr
 - o Säilyy kehossasi 60-90 päivää injektion jälkeen
 - o Se aktivoituu näkyvästä valosta
 - o Valoherkkyyseriski on kohonnut
 - o Altistunut iho muuttuu punaiseksi ja aiheuttaa useimmissa tapauksissa vain epämukavuutta, mutta vakavat valoherkkyyssymptomit ovat mahdollisia.
 - o Kaupoissa saatavilla olevat aurinkosuojat eivät ole tehokkaita estämään valosta johtuvaa herkkyyttä.
- Valoherkkyyttä voi estää vain välttämällä altistumista auringolle 90 päivää PhotoBarr-injektion saamisen jälkeen
- On tärkeää, että potilaat kertovat lääkärille, mikäli he altistuvat auringonvalolle PhotoBarr-hoidon jälkeen.
- Potilaiden tulee olla tietoisia useista mahdollisista sivuvaikutuksista.

- **MUUT EHDOT**

Riskienhallintasuunnitelma

Myyntiluvanhaltija sitoutuu toteuttamaan lääketurvatoimintasuunnitelmassa mainitut tutkimukset ja lisäksi toteutettavat lääketurvatoimintaan liittyvät toimenpiteet, kuten on sovittu riskienhallintasuunnitelman versiossa 2, joka on esitetty myyntiluvan moduulissa 1.8.2. ja CHMP:n hyväksymissä riskienhallintasuunnitelman mahdollisissa päivityksissä.

Ihmiskäyttöön tarkoitettuihin lääkevalmisteisiin sovellettavista riskienhallintajärjestelmistä annetun CHMP:n ohjeiston mukaisesti päivitetty riskienhallintasuunnitelma on toimitettava seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (Periodic Safety Update Report PSUR) toimittamisen yhteydessä.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma on toimitettava lisäksi:

- Kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa vaikuttaa voimassaoleviin turvallisuusmääräyksiin, lääketurvatoimintasuunnitelmaan tai riskien minimoimiseen tähtääviin toimenpiteisiin.
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan liittyvän tai riskien minimoimiseen tähtäävän) tavoitteen saavuttamisesta
- EMEAN pyynnöstä

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvirasia 15 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PhotoBarr 15 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Porfimeerinatrium.

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 15 mg porfimeerinatriumia. Käyttövalmiiksi saatettuna liuoksessa on 2,5 mg/ml profimeerinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Suolahappo, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.
Suojaat käyttövalmis liuos valolta ja käytä se välittömästi 3 tunnin kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS

TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/272/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

15 mg - 7 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

PhotoBarr 15 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Porfimeerinatrium.
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt viim.

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

15 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvirasia 75 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PhotoBarr 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Porfimeerinatrium.

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 75 mg porfimeerinatriumia. Käyttövalmiiksi saatettuna liuoksessa on 2,5 mg/ml profimeerinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Suolahappo, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.
Suojaa käyttövalmis liuos valolta ja käytä se välittömästi 3 tunnin kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/272/002

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

75 mg - 40 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

PhotoBarr 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Porfimeerinatrium.
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt viim.

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

75 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

PhotoBarr 15 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten. Porfimeerinatrium.

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on jotain kysyttävää käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään

1. Mitä PhotoBarr on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät PhotoBarr-valmistetta
3. Miten PhotoBarr-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PhotoBarr-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PHOTOBARR ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

PhotoBarr on valolle herkistävä lääke, jota käytetään fotodynaamisessa hoidossa. Fotodynaaminen hoito, joka on valolla aktivoitavan lääkkeen ja ei-polttavan, punaisen laservalon yhdistelmä, on poikkeavien solujen kohdennettuun poistamiseen tarkoitettu hoito.

PhotoBarr-valmistetta käytetään vaikean dysplasian (solujen, joissa on epätyypillisiä muutoksia ja jotka lisäävät syövän kehittymisriskiä) hoitoon Barrettin esofagus-potilailla (ruokatorvi).

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT PHOTOBARR-VALMISTETTA

Älä käytä PhotoBarr-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) porfimeerinatriumille, muille porfyriineille tai joillekin PhotoBarr-valmisteen sisältämälle aineelle (lueteltu kohdassa 6, "Mitä PhotoBarr sisältää")
- jos sinulla on porfyria,
- jos sinulla on ruokatorven ja henkitorven välinen aukko
- jos kärsit ruokatorven laskimolaajentumista tai muiden suurten verisuonten eroosiosta
- jos sinulla on haavaumia ruokatorvessa
- jos sinulla on vakavia maksan tai munuaisten toiminnan poikkeavuuksia

Ole erityisen varovainen PhotoBarr-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista pätee sinuun:

- saat jotain muuta lääkehoitoa (katso seuraava kohta)
- sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja
- perheenjäsenelläsi tai suvussasi on ollut harmaakaihia
- olet yli 75-vuotias
- sinulla on tai on ollut vakava sydän- tai keuhkosairaus

PhotoBarr-valmistetta ei tule käyttää lapsiin tai alle 18-vuotiaisiin nuoriin, koska tästä ei ole kokemusta.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jotkin lääkkeet saattavat kohottaa valoherkkyyksireaktioiden riskiä, kuten antibiootit tai diabeteslääkkeet.

PhotoBarr-valmisteen käyttö ruoan ja juoman yhteydessä

Laservalohoito aiheuttaa vaikeuksia nielemisen kanssa (kipua, pahoinvointia ja oksentelua). Siksi sinun tulee nauttia nestemäisiä ruokia muutaman päivän ajan (joissakin tapauksissa jopa 4 viikkoa). Mikäli syöminen tai juominen on mahdotonta tai mikäli oksentelu jatkuu, palaa klinikalle lääkärin hoidettavaksi.

Raskaus ja imetys

PhotoBarr-valmistetta ei tule käyttää raskausaikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Synnytysikäisten naisten tulisi käyttää ehkäisyä ennen hoitoa, sen aikana ja vähintään 90 vuorokautta sen jälkeen.

Imetys tulisi lopettaa ennen PhotoBarr-valmisteen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Valohoidon aikana saatetaan käyttää sedaatiota. Silloin sinun tulee välttää autolla ajamista tai minkään sellaisen koneen käyttöä, joka vaati huomiota ja keskittymiskykyä.

3. MITEN PHOTOBARR-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Mitä on fotodynaaminen hoito (PDT)?

Yksi fotodynaaminen hoito koostuu yhdestä injektioista ja yhdestä tai kahdesta valohoitokerrasta.

Hoidon tehon lisäämiseksi sinulle voidaan antaa kaikkiaan kolme PDT-hoitoa, kunkin injektion välin tulee olla vähintään 90 päivää.

PhotoBarr injektio: Sinulle annetaan PhotoBarr-injektio (2 mg painokiloa kohti) 40–50 tuntia ennen hoidettavan alueen valaisemista punaisella laservalolla. Punaruskea liuos injisoidaan hitaasti 3–5 minuutin aikana käsivarren suoneen.

Laservalohoito: Lääkäri käyttää punaista laservaloa (ei polttava laser) hoidettavalle alueelle endoskoopin (tähtystyslaite, jolla voidaan tähtystää tiettyjä kehon osia) avulla. Laservalohoito voidaan toistaa, kun ensimmäisestä PhotoBarr-valmisteen injektioista on kulunut 96–120 tuntia. Sinulle annetaan rauhoittavaa lääkettä ja paikallisuudutetta kivun minimoimiseksi.

Jos unohdat laservalohoitotapaamisen

Hoito toimii vain silloin, kun käytetään sekä lääkettä että laservaloa. Jos unohdat mennä laservalohoitotapaamiseesi, ota välittömästi yhteys lääkäriisi. Lääkärisi päättää miten hoidon kanssa edetään.

Kuinka välttää valoherkkyyksireaktiot

Valoherkkyyksireaktiot ovat hyvin tavanomaisia PhotoBarr-valmisteen sivuvaikutuksista (ilmenee yli 2 käyttäjällä 3:sta). Ne ovat yleensä auringonpolttamien kaltaisia reaktioita kuten lievää punoitusta paljaalla iholla, yleensä kasvoilla ja käsissä. On välttämätöntä varautua ihon ja silmien suojelemiseksi valolta **90 päivän** ajaksi PhotoBarr-injektioista. Jos sinulla on maksavaivoja, tämä ajanjakso saattaa olla pidempi.

Koska valon punainen aaltopituus aktivoi PhotoBarr-valmisteen, aurinkovoiteet UV- (ultravioletti) valon suojaamiseksi ei suojele valoherkkyyksireaktioilta.

Suora auringonvalo:

Ennen PhotoBarr-injektiota, varmista että kodissasi on riittävät kaihtimet ja verhot, jotka estävät kirkkaan auringonvalon. Jos menet ulos (vaikka pilvisellä säällä tai ajoneuvossa), ota seuraavat varotoimenpiteet:

- peitä mahdollisimman paljon ihoa käyttämällä pitkähihaista paitaa, pitkiä housuja, sukkia, kenkiä, käsineitä ja leveälieristä lakkia
- suojele silmiäsi tummilla aurinkolaseilla.
- muista tuoda suojaavat vaatteet ja aurinkolasit mukana lääkäriin, koska olet valonherkkä heti, kun injektio on annettu.

Sisävalaistus:

Vältä suoranaista altistumista kirkkaille sisävaloille, mukaan lukien hammaslääkärin ja leikkaussalin valot, lähellä olevat varjostamattomat hehkulamput tai neonvalot.

Lääkkeen toiminnan lopettamiseksi luonnollisen prosessin kautta on kuitenkin hyvä altistua normaalille sisävalaistukselle. Sinun ei tarvitse pysyä pimennetyssä huoneessa.

Ihon valoherkkyystesti

90 vuorokauden kuluttua ihon herkkyys tulee testata seuraavalla tavalla:

Leikkaa 5 cm:n kokoinen aukko paperipussiin ja laita se käden tai kyynärpään ympärille (ei kasvoille).

Altista pieni ihon alue auringonvalolle 10 minuutin ajan.

Tarkasta punoituksen, turvotuksen tai rakkuloiden muodostumista yhden päivän jälkeen.

- jos mitään näistä ei synny altistuneelle alueelle, voit vähitellen palata normaaleihin ulkotoimiin vähitellen, mutta sinun on kuitenkin vältettävä auringonvaloa keskipäivän aikaan.
- jos alueella näkyy yllä mainittuja merkkejä, sinun on jatkettava ihosi suomaamista kirkkaalta valolta vielä kahden viikon ajan, jonka jälkeen testi tulee toistaa.

Jos matkustat alueelle, jossa auringonvalon määrä on suuri, muista tehdä ihotesti uudestaan, varsinkin silloin, jos joitakin ihon alueita ei ole altistettu auringonvalolle PhotoBarr-hoidon jälkeen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, PhotoBarr-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kaikki potilaat, joille annetaan PhotoBarr-valmistetta, herkistyvät valolle ja heidän tulee välttää suoraa auringonvaloa ja kirkasta sisävalaistusta (ks. ”*Kuinka välttää valoherkkyysreaktiot*” edellä).

Kerro lääkärille **välittömästi**:

- Jos huomaat mitään näköön liittyviä muutoksia. Ota yhteys silmälääkäriisi.
- Jos et pysty nielemään tai jos oksentelu toistuu

Sivuvaikutuksilla on tietty esiintymistiheys, jotka määritellään seuraavasti:

Erittäin yleinen:	ilmenee yli 1 käyttäjällä 10:stä
Yleinen:	ilmenee 1-10 käyttäjällä 100:sta
Epätavallinen:	ilmenee 1-10 käyttäjällä 1.000:sta
Harvinainen:	ilmenee 1-10 käyttäjällä 10.000:sta
Hyvin harvinainen:	ilmenee alle 1 käyttäjällä 10.000:sta
Ei tunneta:	Esiintymistiheyttä ei voida arvioida käytettävissä olevista tiedoista.

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia

- kuume
- valoherkkyysreaktiot (katso kohta 3)
- oksentelu, pahoinvointi
- ruokatorven ahtautuminen, nielemisvaikeudet jotka aiheuttavat kipua
- ummetus, nestevajaus

Yleisiä haittavaikutuksia

- selkäsärky, särky käsissä ja jaloissa, hoidonjälkeinen kipu
- päänsärky, levottomuus, kihelmöinti, nukkumisvaikeudet.
- jäykistymistä vatsan alueella, vatsakipu, veren oksentelu
- ruokatorven oireilua kuten haavaumat, ruokatorven ahtautuminen ja ärsytys
- löysä uloste, tumma ja tervamainen uloste, kurkkukipu, hikka, röyhtäily
- nesteen kertymistä rinnassa, rintakipua, hengenahdistusta, korkean kuumeen aiheuttamia vilunväireitä,
- painonpudotus, ruokahalun menetys, väsymys, kykenemättömyys tuntea makuja
- ihon haavaumia, ihottumaa, nokkosihottumaa, muutoksia ihonvärissä, naarmuja, epänormaalia kudosta, kuumuja iholla, hyvin pieniä rakkoja, kuivaa ja herkkää ihoa.

Epätavallisia sivuvaikutuksia

- hengitysvaikeuksia, happipitoisuuden aleneminen, tukehtumista, ilmäteiden turpoaminen, nesteen kertyminen hengitysteihin, hengästymistä fyysisen toiminnan aikana, vinkuvaa hengitystä, lisääntynyttä limaneritystä, veriysköksiä, nenän tukkoisuutta.
- keuhkotulehdus, poskiontelotulehdus
- rintakipu tai sydänkohtaus, verenpaineen kohoamista tai laskemista, epämukavuutta rintakehässä
- epänormaalit verikoetulokset mukaan lukien valkosolumäärän kohoaminen, alhainen kaliumin määrä
- verenvuotoa, verenvähyyttä, taipumusta saada mustelmia
- rintojen kasvaminen miehillä, virtsaamiskyvyttömyyttä, lämpötilaherkkyyttä, tuskanhikeä, yöhikoilua
- yleistä turpoamista, yleistä kipua, rintakipua, niveljäykkyyttä, kantapään tulehtumista
- vapinaa, levottomuutta, huimausta, tunnettomuutta, punastumista, heikkoutta, huonovointisuutta
- kuulonmenetystä, korvien suhinaa, silmäturvotusta, silmäkipua.
- ihottumaa, punotusta injektiokohdassa, sienitulehdus kynsissä, ihotulehdus, rakkoja, kutisevaa ihoa, arpikudoksen muodostumista, kipua arveissa, rupia, epänormaalia hiusten kasvua

Sivuvaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tunneta

- keuhkoinfektio
- punasolujen alentunut määrä veressä
- harmaakaihi
- suolen vaurio, epänormaali avoima henkitorven ja ruokatorven välissä
- allerginen reaktio
- veritulpat, valtimoiden tukkeumat, verisuonten tulehdus

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. PHOTOBARR-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville.

Älä käytä pakkauksessa ja injektiopullossa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttövalmis PhotoBarr-liuos tulee suojata valolta ja käyttää heti (3 tunnin kuluessa). Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan kolme tuntia 23 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta tuote on käytettävä välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6. MUUTA TIETOA

Mitä PhotoBarr sisältää

- Valmisteen vaikuttava aine on porfimeerinatrium. Jokainen injektioampullo sisältää 15 mg porfimeerinatriumia. Valmiin liuoksen porfimeerinatriumpitoisuus on 2,5 mg/ml.
- Muita aineita ovat suolahappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen).

Miltä PhotoBarr näyttää ja pakkauksen sisältö

Porfimeerinatrium on ruskeanpunaista injektiokuiva-ainetta.

Yksi kertakäyttöinen injektioampullo/pakkaus.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Halutessanne lisätietoja tästä lääkkeestä, ottakaa yhteyttä myyntiluvan haltijaan.

Yksityiskohtaisia tietoja tästä lääkkeestä on saatavilla EMA:n (European Medicines Agency) verkkosivuilla: <http://ema.europe.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

PhotoBarr 75 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten. Porfimeerinatrium.

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on jotain kysyttävää käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään

1. Mitä PhotoBarr on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät PhotoBarr:ää
3. Miten PhotoBarr:ää käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PhotoBarr:n säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PHOTOBARR ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

PhotoBarr on valolle herkistävä lääke, jota käytetään fotodynaamisessa hoidossa. Fotodynaaminen hoito, joka on valolla aktivoitavan lääkkeen ja ei-polttavan, punaisen laservalon yhdistelmä, on poikkeavien solujen kohdennettuun poistamiseen tarkoitettu hoito. PhotoBarr-valmistetta käytetään vaikean dysplasian (solujen, joissa on epänormaaleja muutoksia ja jotka voivat lisätä syövän kehittymisriskiä) hoitoon Barrettin ruokatorvipotilailla.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT PHOTOBARR-VALMISTETTA

Älä käytä PhotoBarr-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) porfimeerinatriumille, muille porfyriineille tai joillekin PhotoBarr-valmisteen sisältämälle aineelle (lueteltu kohdassa 6, ”Mitä PhotoBarr sisältää”)
- jos sinulla on porfyria,
- jos sinulla on ruokatorven ja henkitorven välinen aukko
- jos kärsit ruokatorven laskimolaajentumista tai muiden suurten verisuonten eroosiosta
- jos sinulla on haavaumia ruokatorvessa
- jos sinulla on vakavia maksan tai munuaisten toiminnan poikkeavuuksia

Ole erityisen varovainen PhotoBarr-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista pätee sinuun:

- saat jotain muuta lääkehoitoa
- sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja
- perheenjäsenelläsi tai suvussasi on ollut harmaakaihia
- olet yli 75-vuotias
- vakava sydän- tai keuhkosairaus tällä hetkellä tai aiemmin

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jotkin lääkkeet saattavat kohottaa valoherkkyyssreaktioiden riskiä, kuten antibiootit ja/tai diabetest tuotteet.

PhotoBarr-valmisteen käyttö ruoan ja juoman yhteydessä

Laservalohoito aiheuttaa vaikeuksia nielemisen kanssa (kipua, pahoinvointia ja oksentelua). Siksi sinun tulee nauttia nestemäisiä ruokia muutaman päivän ajan (joissakin tapauksissa jopa 4 viikkoa).

Mikäli syöminen tai juominen on mahdotonta tai mikäli oksentelu jatkuu, palaa klinikalle lääkärin hoidettavaksi.

Raskaus ja imetys

PhotoBarr-valmistetta ei tule käyttää raskausaikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Synnytysikäisten naisten tulisi käyttää ehkäisyä ennen hoitoa, sen aikana ja vähintään 90 vuorokautta sen jälkeen.

Imetys tulisi lopettaa ennen PhotoBarr-valmisteen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Valohoidon aikana saatetaan käyttää sedaatiota. Silloin sinun tulee välttää autolla ajamista tai minkään sellaisen koneen käyttöä, joka vaatii huomiota ja keskittymiskykyä.

3. MITEN PHOTOBARR-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Mitä on fotodynaaminen hoito (PDT)?

Yksi PDT koostuu yhdestä PhotoBarr-injektiosta ja yhdestä tai kahdesta valohoitokerrasta.

Hoidon tehon lisäämiseksi sinulle voidaan antaa kaikkiaan kolme PDT-hoitoa vähintään 90 päivän välein.

PhotoBarr injektio: Sinulle annetaan PhotoBarr-injektio (2 mg painokiloa kohti) 40–50 tuntia ennen hoidettavan alueen valaisemista punaisella laservalolla. Punaruskea liuos injisoidaan hitaasti 3–5 minuutin aikana käsivarren suoneen.

Laservalohoito: Lääkäri käyttää punaista laservaloa (ei polttava laser) hoidettavalle alueelle endoskoopin (tähystyslaite, jolla voidaan tähystää tiettyjä kehon osia) avulla. Laservalohoito voidaan toistaa, kun ensimmäisestä PhotoBarr-valmisteen injektiosta on kulunut 96–120 tuntia. Sinulle annetaan rauhoittavaa lääkettä ja paikallispuudutetta kivun minimoimiseksi.

Jos unohdat laservalohoitotapaamisen

Hoito toimii vain silloin, kun käytetään sekä lääkettä että laservaloa. Jos unohdat mennä laservalohoitotapaamiseesi, ota välittömästi yhteys lääkäriisi. Lääkärisi päättää miten hoidon kanssa edetään.

Kuinka välttää valoherkkyyssreaktiot

Valoherkkyyssreaktiot ovat hyvin tavanomaisia PhotoBarr-valmisteen sivuvaikutuksista (ilmenee yli 2 potilaalla 3:sta). Ne ovat yleensä auringonpolttamien kaltaisia reaktioita kuten lievää punoitusta paljaalla iholla, yleensä kasvoilla ja käsissä. On välttämätöntä varautua ihon ja silmien suojelemiseksi valolta **90 päivän** ajaksi PhotoBarr-injektiosta. Jos sinulla on maksavaivoja, tämä ajanjakso saattaa olla pidempi.

Koska valon punainen aaltopituus aktivoi PhotoBarr-valmisteen, aurinkovoiteet UV- (ultravioletti) valon suojaamiseksi ei suojele valoherkkyyksireaktioilta.

Suora auringonvalo:

Ennen PhotoBarr-injektiota, varmista että kodissasi on riittävät kaihtimet ja verhot, jotka estävät kirkkaan auringonvalon. Jos menet ulos (vaikka pilvisellä säällä tai ajoneuvossa), ota seuraavat varotoimenpiteet:

- Peitä mahdollisimman paljon ihoa käyttämällä pitkähihaista paitaa, pitkiä housuja, sukkia, kenkiä, käsineitä ja leveälieristä lakkia
- Suojele silmiäsi tummilla aurinkolaseilla.
- Muista tuoda suojaavat vaatteet ja aurinkolasit mukana lääkäriin, koska olet valonherkkä heti, kun injektio on annettu.

Sisävalaistus:

Vältä suoranaista altistumista kirkkaille sisävaloille, mukaan lukien hammaslääkärin ja leikkaussalin valot, lähellä olevat varjostamattomat hehkulamput tai neonvalot.

Lääkkeen toiminnan lopettamiseksi luonnollisen prosessin kautta on kuitenkin hyvä altistaa normaalille sisävalaistukselle. Sinun ei tarvitse pysyä pimennetyssä huoneessa.

Ihon valoherkkyystesti

90 vuorokauden kuluttua ihon herkkyys tulee testata seuraavalla tavalla:

Leikkaa 5 cm:n kokoinen aukko paperipussiin ja laita se käden tai kyynärpään ympärille (ei kasvoille).

Altista pieni ihon alue auringonvalolle 10 minuutin ajan.

Tarkasta punoituksen, turvotuksen tai rakkuloiden muodostumista yhden päivän jälkeen.

- Jos mitään näistä ei synny altistuneelle alueelle, voit vähitellen palata normaaleihin ulkotoimiisi vähitellen, mutta sinun on kuitenkin vältettävä auringonvaloa keskipäivän aikaan.
- Jos alueella näkyy yllä mainittuja merkkejä, sinun on jatkettava ihosi suomaamista kirkkaalta valolta vielä kahden viikon ajan, jonka jälkeen testi tulee toistaa.

Jos matkustat alueelle, jossa auringonvalon määrä on suuri, muista tehdä ihotesti uudestaan, varsinkin silloin, jos joitakin ihon alueita ei ole altistettu auringonvalolle PhotoBarr-hoidon jälkeen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, PhotoBarr-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kaikki potilaat, joille annetaan PhotoBarr-valmistetta, herkistyvät valolle ja heidän tulee välttää suoraa auringonvaloa ja kirkasta sisävalaistusta (ks. ”*Kuinka välttää valoherkkyyksireaktiot*” edellä).

Kerro lääkärille **välittömästi**:

- Jos huomaat mitään näköön liittyviä muutoksia. Ota yhteys silmälääkäriisi.
- Jos et pysty nielemään tai jos oksentelu toistuu

Sivuvaikutuksilla on tietty esiintymistiheys, jotka määritellään seuraavasti:

Erittäin yleinen:	ilmenee yli 1 käyttäjällä 10:stä
Yleinen:	ilmenee 1-10 käyttäjällä 100:sta
Epätavallinen:	ilmenee 1-10 käyttäjällä 1.000:sta
Harvinainen:	ilmenee 1-10 käyttäjällä 10.000:sta
Hyvin harvinainen:	ilmenee alle 1 käyttäjällä 10.000:sta
Ei tunneta:	Esiintymistiheyttä ei voida arvioida käytettävissä olevista tiedoista.

Erittäin yleisiä hättavaikutuksia

- kuume
- valoherkkyysreaktiot (katso kohta 3)
- oksentelu, pahoinvointi
- ruokatorven ahtautuminen, nielemisvaikeudet jotka aiheuttavat kipua
- ummetus, nestevajaus

Yleisiä hättavaikutuksia

- selkäsärky, särky käsissä ja jaloissa, hoidonjälkeinen kipu
- päänsärky, levottomuus, kihelmöinti, nukkumisvaikeudet.
- jäykistymistä vatsan alueella, vatsakipu, veren oksentelu
- ruokatorven oireilua kuten haavaumat, ruokatorven ahtautuminen ja ärsytys
- löysä uloste, tumma ja tervamainen uloste, kurkkukipu, hikka, röyhtäily
- nesteen kertymistä rinnassa, rintakipua, hengenahdistusta, korkean kuumeen aiheuttamia vilunväireitä,
- painonpudotus, ruokahalun menetys, väsymys, kykenemättömyys tuntea makuja
- ihon haavaumia, ihottumaa, nokkosihottumaa, muutoksia ihonvärissä, naarmuja, epänormaalia kudosta, kuhmuja iholla, hyvin pieniä rakkoja, kuivaa ja herkkää ihoa.

Epätavallisia sivuvaikutuksia

- hengitysvaikeuksia, happipitoisuuden aleneminen, tukehtumista, ilmäteiden turpoaminen, nesteen kertyminen hengitysteihin, hengästyminen fyysisen toiminnan aikana, vinkuvaa hengitystä, lisääntyneitä limaneritystä, veriysköksiä, nenän tukkoisuutta.
- keuhkotulehdus, poskiontelotulehdus
- rintakipu tai sydänkohtaus, verenpaineen kohoamista tai laskemista, epämukavuutta rintakehässä
- epänormaali verikoetulokset mukaan lukien valkosolumäärän kohoaminen, alhainen kaliumin määrä
- verenvuotoa, verenvähyyttä, taipumusta saada mustelmia
- rintojen kasvaminen miehillä, virtsaamiskyvyttömyyttä, lämpötilaherkkyyttä, tuskanhikeä, yöhikoilua
- yleistä turpoamista, yleistä kipua, rintakipua, niveljäykkyyttä, kantapään tulehtumista
- vapinaa, levottomuutta, huimausta, tunnottomuutta, punastumista, heikkoutta, huonovointisuutta
- kuulonmenetystä, korvien suhinää, silmäturvotusta, silmäkipua.
- ihottumaa, punotusta injektiokohdassa, sienitulehdus kynsissä, ihotulehdus, rakkoja, kutisevaa ihoa, arpikudoksen muodostumista, kipua arveissa, rupia, epänormaalia hiusten kasvua

Sivuvaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tunneta

- keuhkoinfektio
- punasolujen alentunut määrä veressä
- harmaakaihi
- suolen vaurio, epänormaali avauma henkitorven ja ruokatorven välissä
- allerginen reaktio
- veritulpat, valtimoiden tukkeumat, verisuonten tulehdus

Jos havaitset sellaisia hättavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi hättavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. PHOTOBARR-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Älä käytä pakkauksessa ja injektiopullossa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Käyttövalmis PhotoBarr-liuos tulee suojata valolta ja käyttää heti (3 tunnin kuluessa). Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan kolme tuntia 23 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta tuote on käytettävä välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6. MUUTA TIETOA

Mitä PhotoBarr sisältää

- Valmisteen vaikuttava aine on porfimeerinatrium. Jokainen injektiopullo sisältää 75 mg porfimeerinatriumia.
- Muita aineita ovat suolahappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen).

Miltä PhotoBarr näyttää ja pakkauksen sisältö

Porfimeerinatrium on ruskeanpunaista injektiokuiva-ainetta.

Yksi kertakäyttöinen injektiopullo/pakkaus.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Halutessanne lisätietoja tästä lääkkeestä, ottakaa yhteyttä myyntiluvan haltijaan. Yksityiskohtaisia tietoja tästä lääkkeestä on saatavilla EMAn (European Medicines Agency) verkkosivuilla:

<http://ema.europe.eu/>.