

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PhotoBarr 15 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 15 mg de porfimère sodique. Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 2,5 mg de porfimère sodique.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre lyophilisée ou lyophilisat rouge foncé à brun rouge.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La thérapie photodynamique (PDT) avec PhotoBarr est indiquée dans l'ablation de la dysplasie de haut grade (DHG) chez les patients présentant un endobrachyœsophage (EBO) ou œsophage de Barrett associé.

4.2 Posologie et mode d'administration

La thérapie photodynamique avec PhotoBarr ne doit être réalisée que par ou sous le contrôle d'un médecin expérimenté en matière de techniques endoscopiques au laser. Le produit médicamenteux ne doit être administré que lorsque du personnel expérimenté dans l'évaluation et le traitement de l'anaphylaxie est immédiatement disponible avec le matériel nécessaire.

Posologie

La dose recommandée de PhotoBarr est de 2 mg/kg de poids corporel.

Solution PhotoBarr reconstituée (ml) = $\frac{\text{poids du patient (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{poids du patient}$

Après reconstitution, PhotoBarr devient une solution opaque, de couleur rouge foncé à brun rouge.

Seule une solution sans particules et ne présentant aucun signe visible de détérioration doit être utilisée.

La thérapie photodynamique par PhotoBarr est un processus en deux étapes nécessitant l'administration à la fois d'un médicament et de lumière. Une cure de PDT comprend une injection et une ou deux irradiations de lumière.

En cas de DHG résiduelle, d'autres cures de traitement (trois au maximum) peuvent être administrées (séparées d'au moins 90 jours) pour augmenter le taux de réponse. Ceci doit être pesé au regard du risque accru de formation de sténose (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'évolution vers le cancer a été corrélée au nombre de cures de PDT administrées. Les patients ayant reçu une cure de PDT étaient exposés à un risque plus élevé d'évolution vers un cancer que les patients ayant reçu deux ou trois cures de PDT (50 % contre 39 % et 11 % respectivement).

Mode d'administration

Les instructions relatives à la reconstitution du produit avant l'administration se trouvent dans la rubrique 6.6.

Les médecins doivent être entraînés à l'utilisation de la PDT. La première étape de la PDT consiste en une injection intraveineuse lente de PhotoBarr. La deuxième étape du traitement est une irradiation de lumière laser 40 à 50 heures après l'injection de PhotoBarr. Les patients peuvent recevoir une deuxième irradiation de lumière laser 96 à 120 heures après l'administration.

Photobarr doit être administré sous forme d'une injection intraveineuse unique lente sur 3 à 5 minutes. L'injection paraveineuse accidentelle peut entraîner des lésions des tissus entourant la veine. Il faut donc prendre les précautions requises pour éviter toute extravasation au niveau du site d'injection. En cas d'extravasation, il faut protéger la zone de la lumière pendant au moins 90 jours. L'injection d'une autre substance au niveau du site d'extravasation ne présente aucun bénéfice connu.

Environ 40 à 50 heures après l'administration de PhotoBarr, administrer la lumière à l'aide d'une fibre optique à diffuseur passée à travers le canal central d'un ballonnet de centrage. Le choix de la combinaison fibre optique / diffuseur à ballonnet dépend de la longueur de l'œsophage à traiter (Tableau 1).

Tableau 1. Combinaison fibre optique à diffuseur/ballonnet^a

Longueur de muqueuse de Barrett à traiter (cm)	Taille du diffuseur de la fibre optique (cm)	Taille de la fenêtre du ballonnet (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Lorsque cela est possible, le segment d'EBO sélectionné pour le traitement doit comprendre une marge de tissu sain de quelques millimètres à l'extrémité proximale et à l'extrémité distale.

Doses de lumière

La photoactivation est contrôlée par la dose totale de lumière administrée. L'objectif est d'exposer et de traiter toutes les surfaces de DHG et l'EBO sur toute sa longueur. La dose de lumière administrée sera de 130 Joules/cm (J/cm) de longueur du diffuseur à l'aide d'un ballonnet de centrage. D'après les études précliniques, l'intensité acceptable de lumière pour la combinaison ballonnet/diffuseur varie entre 175 et 270 mW/cm de diffuseur.

Pour calculer la dose de lumière, la formule de dosimétrie lumineuse spécifique suivante est applicable pour tous les diffuseurs à fibre optique :

$$\text{Dose de lumière (J/cm)} = \frac{\text{puissance de sortie du diffuseur (W)} \times \text{temps de traitement (s)}}{\text{Longueur du diffuseur (cm)}}$$

Le Tableau 2 indique les réglages qui devraient être utilisés pour administrer la dose sur une période la plus courte possible (intensité lumineuse de 270 mW/cm). Une seconde option (intensité lumineuse de 200 mW/cm) a également été incluse quand cela s'avérerait nécessaire pour s'adapter aux lasers dont la capacité total ne dépasse pas 2,5 W.

Tableau 2. Puissances de sortie de la fibre optique et temps de traitement nécessaire pour administrer 130 J/cm de longueur de diffuseur à l'aide d'un ballonnet de centrage

Taille de la fenêtre du ballonnet (cm)	Longueur du diffuseur (cm)	Intensité lumineuse (mW/cm)	Puissance de sortie nécessaire au niveau du diffuseur ^a (W)	Temps de traitement (s)	Temps de traitement (mn: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 Mesurée en immergeant le diffuseur dans la cuve cylindrique du wattmètre et en augmentant lentement la puissance du laser. Remarque : la puissance de sortie nécessaire au niveau du laser ne devrait pas être plus de 1,5 fois celle requise au niveau du diffuseur. Si ce n'est pas suffisant, il faut vérifier le système.

Les fibres optiques à diffuseur court ($\leq 2,5$ cm) sont utilisées pour pré-traiter les nodules avec 50 J/cm de diffuseur avant le traitement normal par ballonnet au cours de la première session de laser ou pour le retraitement des zones épargnées. Pour ce traitement, on utilise la fibre optique à diffuseur sans ballonnet et une intensité lumineuse de 400 mW/cm. Le Tableau 3 énumère les puissances de sortie appropriées de la fibre optique et les temps de traitement avec une intensité lumineuse de 400 mW/cm.

Tableau 3. Fibres optiques à diffuseur court devant être utilisés sans ballonnet de centrage pour délivrer 50 J/cm de diffuseur avec une intensité lumineuse de 400 mW/cm

Longueur du diffuseur (cm)	Puissance de sortie nécessaire au niveau du diffuseur ^a (W)	Temps de traitement (s)	Temps de traitement (mn: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 Mesurée en immergeant le diffuseur dans la cuve cylindrique du wattmètre et en augmentant lentement la puissance du laser. Remarque : La puissance de sortie nécessaire au niveau du laser ne devrait pas être plus de 1,5 fois celle requise au niveau du diffuseur. Si ce n'est pas suffisant, il faut vérifier le système.

Première application de lumière

Traiter au maximum 7 cm de la muqueuse de Barrett lors de la première session à l'aide d'un ballonnet de centrage et d'une fibre optique à diffuseur de taille appropriée (Tableau 1). Chaque fois que cela est possible, le segment sélectionné pour la première application de lumière doit comprendre toutes les zones de la DHG. De même, lorsque cela est possible, le segment EBO sélectionné pour les premières applications de lumière doit comprendre une marge de tissu sain de quelques millimètres à l'extrémité proximale et à l'extrémité distale. Les nodules doivent être pré-traités avec des doses de lumière de 50 J/cm de diffuseur avec une fibre optique à diffuseur court ($\leq 2,5$ cm) placé directement contre les nodules puis par une application classique à l'aide du ballonnet selon les modalités expliquées précédemment.

Renouvellement de l'application de lumière

Il est possible d'administrer une deuxième irradiation de lumière laser au niveau d'un segment traité précédemment et montrant une zone épargnée (c.-à-d. une zone présentant une réponse insuffisante de la muqueuse) à l'aide d'une fibre optique à diffuseur court $\leq 2,5$ cm avec une intensité lumineuse de 50 J/cm de diffuseur (voir Tableau 3). Le Tableau 4 résume le schéma thérapeutique. Pour les patients présentant un EBO > 7 cm, la longueur restante non traitée de l'épithélium de Barrett doit être traitée grâce à une deuxième cure de PDT après un délai d'au moins 90 jours.

Tableau 4. Dysplasie de haut grade dans l'œsophage de Barrett ≤ 7 cm

Procédure	Jour de l'étude	Dispositifs d'administration de la lumière	But du traitement
Injection de PhotoBarr	Jour 1	Sans objet	Prise de l'agent photosensibilisant
Application de la lumière laser	Jour 3 ^a	Ballon de 3, 5 ou 7 cm (130 J/cm)	Photoactivation
Application de la lumière laser	Jour 5	Fibre optique à diffuseur court ($\leq 2,5$ cm) (50 J/cm)	Traitement des zones « épargnées » uniquement

^a Les petits nodules recevront une application initiale de lumière à 50 J/cm (à l'aide d'un diffuseur court) avant l'application de lumière à l'aide du ballonnet.

Les patients peuvent recevoir une deuxième cure de PDT au moins 90 jours après la cure initiale. Administrer au maximum trois cures de PDT (les injections étant espacées d'au moins 90 jours) au niveau d'un segment déjà traité présentant une DHG résiduelle ou d'un nouveau segment si la longueur du segment initial de Barrett dépassait 7 cm. Les segments résiduels et supplémentaires peuvent être traités au cours de la (des) même(s) session(s) de lumière si la longueur totale des segments traités avec la combinaison ballonnet/diffuseur ne dépasse pas 7 cm. Pour les segments d'œsophage déjà traités, si la cicatrisation est insuffisante ou si l'examen des biopsies n'est pas clair, la cure suivante de PDT peut être repoussée de 1 à 2 mois supplémentaires.

Il est essentiel de prendre toutes les précautions nécessaires pour garantir l'administration précise de PhotoBarr et de la dose de lumière, car les erreurs de calcul concernant le médicament ou la dose de lumière peuvent être à l'origine d'un traitement moins efficace ou provoquer des effets délétères pour le patient. La thérapie photodynamique avec PhotoBarr doit être administrée par des médecins expérimentés en PDT par endoscopie et uniquement dans les établissements correctement équipés pour cette technique.

Populations particulières

Enfants et adolescents

L'utilisation de PhotoBarr n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données de sécurité et d'efficacité.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'âge.

Altération de la fonction rénale

L'influence d'une altération de la fonction rénale sur l'exposition au porfimère sodique n'a pas été évaluée (voir rubrique 4.3).

Altération de la fonction hépatique

L'influence d'une altération de la fonction hépatique sur l'exposition au porfimère sodique n'a pas été évaluée (voir les rubriques 4.3 et 4.4)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif et autres porphyrines ou à l'un des excipients.

Porphyrie.

Insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Varices œsophagiennes ou gastriques ou patients souffrant d'ulcères de l'œsophage de > 1 cm de diamètre.

Fistule trachéo-œsophagienne ou broncho-œsophagienne.

Erosion suspectée de gros vaisseaux sanguins, en raison du risque d'hémorragie massive, pouvant être fatale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité et particulièrement l'innocuité de la PDT avec PhotoBarr n'ont pas été établies pour les patients présentant des contre-indications à l'œsophagectomie ou ne pouvant bénéficier de cette intervention. La thérapie photodynamique avec PhotoBarr n'a été étudiée que chez les patients ne présentant pas de pathologie grave, comme une insuffisance cardiaque congestive à un stade avancé ou une pathologie pulmonaire grave pouvant entraver la pratique d'une intervention chirurgicale chez ces patients.

Lors des essais cliniques, la PDT avec PhotoBarr a été étudiée uniquement chez les patients traités pour la première fois par ablation mucosale. L'innocuité et l'efficacité chez les patients présentant un échec de traitement suite à une autre ablation mucosale locale n'a pas été évaluée.

Sujets âgés

Les patients âgés de plus de 75 ans peuvent être exposés à un risque plus élevé d'événements indésirables au niveau respiratoire tels l'épanchement pleural ou la dyspnée.

Troubles pulmonaires ou cardiaques

Les patients présentant une pathologie pulmonaire ou cardiaque ou un antécédent d'une telle pathologie doivent être traités avec précaution. Ces patients peuvent être exposés à un risque plus élevé de développement d'un événement indésirable cardiaque ou pulmonaire tel que troubles du rythme cardiaque, angor, dyspnée, toux, épanchement pleural, pharyngite, atelectasie, et événements de type déshydratation (voir également section 4.8).

Photosensibilité

Tous les patients recevant PhotoBarr sont photosensibles et doivent observer quelques précautions pour éviter toute exposition de la peau et des yeux à la lumière directe du soleil ou aux lumières intérieures vives (provenant des lampes d'examen, y compris les lampes dentaires, les lampes de bloc opératoire, de la proximité des ampoules sans abat-jour, lumières des néons, etc.) pendant au moins 90 jours après le traitement, car certains patients restent photosensibles pendant 90 jours, voire plus. Pendant cette période, les patients doivent porter lorsqu'ils sont à l'extérieur des lunettes de soleil foncées, possédant une transmittance de la lumière blanche inférieure à 4 %. La photosensibilité est due aux substances photoactives résiduelles, présentes dans toutes les parties de la peau. L'exposition de la peau à la lumière ambiante intérieure est cependant bénéfique car elle permet d'inactiver progressivement le médicament résiduel par un processus de photo-destruction. En conséquence, les patients ne doivent pas rester dans une pièce sombre pendant cette période. Il faut conseiller à ces patients d'exposer leur peau à la lumière ambiante intérieure. Le niveau de photosensibilité varie en fonction des différentes parties du corps, en fonction du degré d'exposition antérieure à la lumière. Avant d'exposer une partie de la peau à la lumière directe du soleil ou à une lumière intérieure de forte intensité, le patient doit la tester afin de détecter la photosensibilité résiduelle. Exposer une petite surface de la peau à la lumière du soleil pendant 10 minutes. Le tissu entourant les yeux peut être plus sensible. Il n'est donc pas recommandé d'effectuer le test au niveau du visage. Si aucune réaction de photosensibilité (érythème, œdème, formation de cloques) ne se produit dans les 24 heures, le patient peut progressivement reprendre ses activités extérieures normales, en continuant à prendre des précautions au départ puis en augmentant progressivement l'exposition. S'il se produit une réaction de photosensibilité au niveau de la petite surface de peau testée, le patient doit continuer à prendre des précautions pendant deux autres semaines avant de renouveler le test.

Si les patients se rendent dans une zone géographique où la lumière du soleil est plus importante, ils doivent tester de nouveau leur niveau de photosensibilité. Les écrans solaires classiques contre les

rayonnements ultraviolets (UV) ne protègent pas contre les réactions de photosensibilité car la photoactivation est provoquée par la lumière visible.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, aucune donnée de pharmacocinétique et de tolérance n'est disponible. Basées sur la preuve d'une élimination essentiellement hépatique/biliaire des substances photoactives, la sévérité des réactions de phototoxicité et la durée de la période de photosensibilité peuvent être augmentées chez les patients ayant une quelconque altération de la fonction hépatique. L'utilisation de PhotoBarr est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée doivent être clairement informés que la période pendant laquelle des mesures de précautions sont nécessaires peut dépasser 90 jours.

Sensibilité oculaire

Il faut recommander aux patients de consulter leur ophtalmologiste s'ils constatent un changement de la vision après la thérapie PDT avec PhotoBarr.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité aiguë, incluant des réactions anaphylactiques, ont été décrites. Dans le cas de réactions allergiques, des mesures appropriées (selon les normes de soins) doivent être prises et le traitement photodynamique ne doit pas être répété. Le produit médicamenteux ne doit être administré que lorsque du personnel expérimenté dans l'évaluation et le traitement de l'anaphylaxie est immédiatement disponible avec le matériel nécessaire.

Douleur thoracique d'origine non cardiaque

À la suite de la thérapie photodynamique, les patients peuvent se plaindre d'une douleur thoracique sous le sternum, en raison des réponses inflammatoires dans la zone de traitement. Cette douleur peut être suffisamment intense pour justifier la prescription d'analgésiques morphiniques sur une courte période.

Sténose œsophagienne

Éviter l'utilisation prophylactique de corticoïdes pour réduire la formation de sténose pendant la PDT car on a montré que leur utilisation ne réduisait pas la formation de sténose, mais au contraire l'aggravait.

Nutrition chez les patients

La PDT avec PhotoBarr provoque normalement une dysphagie, une odynophagie, des nausées et des vomissements. Il faut donc conseiller aux patients de prendre une alimentation liquide pendant les premiers jours (jusqu'à 4 semaines) après l'application de lumière laser. Si la prise d'aliments ou de boissons devient impossible ou en cas de vomissements répétés, il faut conseiller aux patients de revenir au sein de l'établissement pour des examens et pour recevoir des solutés intraveineux si nécessaire.

Utilisation avant ou après radiothérapie

Si la PDT doit être administrée avant ou après une radiothérapie, laisser suffisamment de temps entre les thérapies pour vous assurer que la réaction inflammatoire produite par le premier traitement a disparu avant de débiter le deuxième traitement.

Événements thromboemboliques

Il peut y avoir une augmentation du risque d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients immobilisés pendant une longue période, après une intervention chirurgicale majeure et en présence d'autres facteurs de risque thromboembolique.

Procédure de suivi

Aucune donnée sur l'effet à long terme de PhotoBarr (au delà de deux ans) n'est disponible actuellement. Les médecins traitants doivent donc être informés de la possibilité de prolifération des cellules squameuses et du risque de cancer non détecté. En conséquence, il convient de poursuivre une

surveillance appropriée et rigoureuse malgré la réparation endoscopique possible, partielle ou complète, de la muqueuse squameuse saine. Lors des essais cliniques avec PhotoBarr, une surveillance était exercée par un suivi tous les trois mois ou tous les six mois après quatre résultats consécutifs de biopsie montrant la disparition de la dysplasie de haut grade (voir section 5.1). Les recommandations en vigueur sur le traitement et sa surveillance doivent être prises en compte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée avec PhotoBarr afin d'étudier les interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments.

Une étude visant à étudier les interactions pharmacodynamiques a montré que les corticoïdes administrés avant ou pendant la PDT dans le but de diminuer la formation de sténose peuvent en fait dégrader la tolérance du traitement.

L'utilisation concomitante d'autres agents photosensibilisants (tétracyclines, sulfonamides, phénothiazines, sulfonilurées hypoglycémiantes, diurétiques thiazidiques, griséofulvine et fluoroquinolones) pourrait exacerber la réaction de photosensibilité.

La PDT avec PhotoBarr provoque des lésions intracellulaires directes en initiant les réactions des chaînes radicalaires endommageant les membranes intracellulaires et les mitochondries. Les lésions tissulaires sont également la conséquence de l'ischémie secondaire à la vasoconstriction, l'activation et l'aggrégation plaquettaire et la formation de caillot. Les recherches conduites sur les animaux et en culture cellulaire suggèrent que de nombreuses substances actives pourraient influencer les effets de la PDT. Quelques exemples possibles sont décrits ci-après. Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour confirmer ou réfuter ces hypothèses. Les composés qui neutralisent les espèces réactives de l'oxygène ou piègent les radicaux libres, comme le diméthyl sulfoxyde, le β -carotène, l'éthanol, le formate et le mannitol devraient diminuer l'efficacité de la PDT. Les données précliniques suggèrent également que l'ischémie tissulaire, l'allopurinol, les inhibiteurs calciques et certains inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine pourraient interférer avec la PDT par PhotoBarr. Les médicaments diminuant la formation des caillots, la vasoconstriction ou l'aggrégation plaquettaire, comme les inhibiteurs du thromboxane A₂, pourraient diminuer l'efficacité de la PDT.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques concernant des grossesses exposées au porfimère sodique. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal (voir section 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Ne pas utiliser le porfimère sodique pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant, pendant et au moins 90 jours après le traitement.

Allaitement

On ne sait pas si le porfimère sodique est excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates, le porfimère sodique passait dans le lait. L'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Pour la procédure de photothérapie, une sédation peut s'avérer nécessaire, et il faut donc prendre les précautions nécessaires. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines après le traitement lumineux s'ils ont été sédatisés pour cela.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Tous les patients recevant PhotoBarr deviennent photosensibles et doivent observer certaines précautions pour éviter la lumière du soleil et les lumières intérieures vives (voir section 4.4). Lors d'une étude pharmacocinétique en ouvert, les 24 sujets sains ont présenté des réactions de photosensibilité d'intensité légère à modérée et comprenant typiquement une éruption érythémateuse et un œdème. Les réactions de photosensibilité ont touché principalement le visage, les mains et le cou, qui sont les zones de la peau qui sont le plus susceptibles d'exposition accidentelle à la lumière du soleil. D'autres manifestations cutanées moins fréquentes ont été notifiées dans des zones où les réactions de photosensibilité se sont produites, comme une augmentation de la croissance des cheveux, une décoloration de la peau, des nodules cutanés, des vergetures et une fragilité cutanée. Ces manifestations peuvent être imputables à un état de pseudoporphyrie (porphyrie cutanée transitoire d'origine médicamenteuse). La fréquence et la nature des réactions de photosensibilité rencontrées dans cette étude sont différentes de l'incidence documentée observée dans les études cliniques précédentes chez des patients souffrant de cancer (environ 20 %) ou de l'incidence notifiée spontanément au cours de l'utilisation commerciale de PhotoBarr (< 20 %). Il est possible que l'exposition prolongée à la lumière dans l'unité de recherche clinique ou l'exposition accidentelle à la lumière du soleil après la sortie de l'unité soit responsable de la fréquence élevée des réactions de photosensibilité. Le mode de vie plus actif des sujets en bonne santé et relativement plus jeunes par rapport aux patients cancéreux pourrait avoir constitué un facteur de contribution pour ces réactions de photosensibilité.

Un essai clinique contrôlé portant sur l'EBO avec DHG a comparé un groupe traité par PDT avec PhotoBarr associé à l'oméprazole (PDT + OM) à un groupe traité uniquement par oméprazole (OM seul). Dans le groupe PDT + OM, 133 patients ont été traités. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : réactions de photosensibilité (69 %), sténose œsophagienne (40 %), vomissements (32 %), douleur thoracique d'origine non cardiaque (20 %), fièvre (20 %), dysphagie (19 %), constipation (13 %), déshydratation (12 %) et nausées (11%). La majorité de ces effets indésirables rapportés était d'intensité légère à modérée.

b. Résumé des réactions indésirables, sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés sont énumérés ci-après dans le Tableau 5 par classe d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; rare (> 1/1000, < 1/100) ; inconnues (ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5. Résumé des réactions indésirables avec le porfimer sodique.

Infections et infestations	
Rares :	Bronchite, onychomycose, sinusite, infection cutanée
Inconnue :	Pneumonie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Rares :	Carcinome basocellulaire, lentigo
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rares :	Leucocytose
Inconnue :	Anémie
Troubles du système immunitaire	
Inconnue :	Hypersensibilité

<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	
<i>Très fréquentes :</i>	Déshydratation*
<i>Fréquentes :</i>	Diminution de l'appétit, troubles de l'équilibre électrolytique
<i>Rares :</i>	Hypokaliémie
<u>Affections psychiatriques</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Anxiété, insomnie
<i>Rares :</i>	Agitation
<u>Affections du système nerveux</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Céphalées, paresthésies, dysgueusie
<i>Rares :</i>	Vertiges, hypoesthésie, tremblements
<u>Affections oculaires</u>	
<i>Rares :</i>	Irritation des yeux, œdème oculaire
<i>Inconnue :</i>	Cataracte
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>	
<i>Rares :</i>	Surdit��, acouphènes, aggravation des acouphènes
<u>Affections cardiaques</u>	
<i>Fr��quentes :</i>	Tachycardie, douleur thoracique
<i>Rares :</i>	Angor, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, g��ne thoracique
<u>Affections vasculaires</u>	
<i>Rares :</i>	Hypertension, h��morragies, bouff��es vasomotrices, hypotension orthostatique
<i>Inconnue :</i>	Embolie, thrombose veineuse profonde, phl��bite
<u>Affections respiratoires, thoraciques et m��diastinales</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Epanchement pleural, pharyngite, atélectasie, dyspnée
<i>Rares :</i>	Suffocation, dyspnée d'effort, hémoptysie, hypoxie, congestion nasale, pneumonie de déglutition, toux productive, dépression respiratoire, congestion des voies respiratoires, respiration sifflante
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
<i>Très fréquentes :</i>	sténose œsophagienne acquise*, vomissements*, dysphagie, constipation, nausées*
<i>Fréquentes :</i>	Hoquet, odynophagie, diarrhées, dyspepsie, ulcère de l'œsophage, douleur dans le haut de l'abdomen*, douleur abdominale, hématémèse, douleur œsophagienne, éructations, méléna (rectorragie), troubles de l'œsophage, régurgitation des aliments, raideur abdominale, spasmes œsophagiens, œsophagite.
<i>Rares :</i>	Selles molles, œsophagite ulcérative, g��ne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale basse, sténose acquise du pylori, lèvres gercées, colite, flatulence, gastrite, hémorragies gastro-intestinales, halitose, hémorragies œsophagiennes, perforation de l'œsophage.
<i>Inconnue :</i>	Fistule trachéo-œsophagienne, ncrose gastro-intestinale
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	
<i>Très fréquentes :</i>	Réaction de photosensibilité
<i>Fréquentes :</i>	prurit, éruption cutanée, fragilité cutanée, décoloration de la peau, ulcère cutané, dermatite exfoliatrice, peau sèche, milium, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, cicatrice, hyperpigmentation de la peau, lésion cutanée, nodules cutanés, urticaire
<i>Rares :</i>	Sueurs froides, pousse anormale des cheveux, tendance accrue aux ecchymoses, cicatrice ch��lo��ide, sueurs nocturnes, éruption photosensible, éruption maculaire, éruption squameuse, croûte, douleur cicatricielle, vitiligo.
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Douleurs dans le dos, douleur dans un membre
<i>Rares :</i>	Contracture articulaire, diminution de l'amplitude articulaire des mouvements, douleur thoracique musculo-squelettique, fasciite plantaire.

<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	
Rares :	Rétention urinaire
<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>	
Rares :	Gynécomastie
<u>Affections congénitales, familiales et génétiques</u>	
Rares :	Naevus pigmenté
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	
Très fréquents :	Fièvre
Fréquents :	Rigidité, fatigue
Rares :	Sensation de chaleur, érythème au site d'injection, léthargie, malaise, œdème périphérique, douleur, œdème prenant le godet, intolérance à la chaleur, faiblesse.
<u>Investigations</u>	
Fréquents :	Perte de poids, augmentation de la température corporelle
Rares :	Hypoalbuminémie, hyperchlorémie, hyperurémie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, diminution de la saturation en oxygène, diminution des protéines totales.
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>	
Fréquentes :	Douleurs après la procédure, abrasion
Rares :	Cloques, hémorragies après la procédure

* Voir section c.

c. Description de réactions indésirables sélectionnées

Parmi les effets indésirables graves (EIG) dans le groupe PDT PhotoBarr + OM, 44 (23,1 %) ont été considérés comme associés au traitement. L'EIG associé au traitement le plus fréquemment rapporté a été la déshydratation (4 %) observée chez 5 patients. La majorité des EIG présentés ont été essentiellement des troubles gastro-intestinaux (8 % - 11 patients), notamment des nausées (3 % - 4 patients), des vomissements (3 % - 4 patients) et une douleur abdominale haute (2 % - 2 patients).

La majorité des sténoses oesophagiennes associées au traitement (comprenant les rétrécissements et les sténoses de l'œsophage) rapportées dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM a été d'intensité légère ou modérée (92 %). Toutes les incidences de sténose ont été considérées comme associées au traitement et 1 % d'entre elles ont été considérées comme graves.

On a observé une incidence de 12 % des sténoses oesophagiennes pendant la première cure de traitement. L'incidence a augmenté et atteint 32 % lorsqu'une deuxième cure de traitement était administrée, notamment dans les zones où le deuxième traitement se superposait au premier, et a augmenté de 10 % chez ceux qui ont reçu une troisième cure de traitement. Dans la majorité des cas, l'intensité était légère à modérée et 1 ou 2 dilatations permettaient d'y remédier. Huit pourcent ont été sévères et ont nécessité de nombreuses dilatations (6 à > 10). La formation de sténose œsophagienne ne peut être diminuée ou prévenue par l'utilisation de corticoïdes.

4.9 Surdosage

PhotoBarr

Nous ne disposons pas d'informations concernant un surdosage avec PhotoBarr. À la place de l'administration unique recommandée, la dose recommandée de 2 mg/kg a été administrée deux fois à deux jours d'intervalle (10 patients) et trois fois en deux semaines (1 patient) sans que des réactions indésirables notables ne soient observées. On ne connaît pas les effets d'un surdosage sur la durée de la photosensibilité. Le traitement laser ne doit pas être administré après un surdosage en PhotoBarr. En cas de surdosage, les patients doivent protéger leurs yeux et leur peau de la lumière directe du soleil ou les lumières intérieures vives pendant 90 jours. Passé ce délai, les patients devront effectuer un test pour déterminer la photosensibilité résiduelle (voir section 4.4).

Le porfimère sodique n'est pas dialysable.

Lumière laser

Des doses de lumière correspondant à deux à trois fois la dose recommandée ont été administrées à quelques patients présentant une tumeur endobronchique superficielle. Un patient a présenté une dyspnée menaçant le pronostic vital. Les autres patients n'ont pas eu de complications notables. On devrait observer des symptômes accrus et des lésions au niveau des tissus sains après un surdosage de la lumière.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Sensibilisateurs utilisés dans la thérapie photodynamique/la radiothérapie, code ATC : L01XD01

Mécanisme d'action

Le porfimère sodique est un mélange de porphyrines, reliées entre elles pour former des chaînes de deux à huit unités. Les actions cytotoxiques du porfimère sodique dépendent de la lumière et de l'oxygène. La thérapie photodynamique avec PhotoBarr comprend deux étapes. La première étape est l'injection intraveineuse de PhotoBarr. La clairance de divers tissus se produit sur 40 à 72 heures, mais les tumeurs, la peau et les organes du système réticuloendothélial (comprenant le foie et la rate) accumulent le porfimère sodique pendant une période plus longue. L'illumination de la zone cible avec une lumière laser d'une longueur d'onde de 630 nm constitue la deuxième étape du traitement. La sélectivité du traitement pour la tumeur et le tissu dysplasique est liée en partie à la rétention sélective du porfimère sodique mais surtout à l'administration sélective de la lumière. Les lésions cellulaires provoquées par le porfimère sodique résultent de la propagation des réactions des radicaux libres. L'absorption de la lumière par le porfimère sodique pour former une porphyrine à l'état excité est à l'origine de l'initiation radicalaire. Le transfert de spin du porfimère sodique à la molécule d'oxygène peut ensuite entraîner la formation d'oxygène singulet. Les réactions des radicaux libres qui suivent forment un superoxyde et des radicaux hydroxyles. La mort des cellules de la tumeur survient également par nécrose ischémique secondaire à l'occlusion vasculaire qui semble être provoquée partiellement par la libération de thromboxane A₂. Le traitement laser induit un effet chimique et non thermique. La réaction nécrotique et la réponse inflammatoire associées évoluent sur plusieurs jours.

Efficacité clinique

Dans un essai clinique contrôlé, un groupe de patient traité par PDT avec PhotoBarr + OM (oméprazole) (n = 183) a été comparé à un groupe de patients recevant uniquement l'OM (n = 70). Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient présenter une DHG avec œsophage de Barrett (EBO) prouvée par biopsie. Les patients ne pouvaient pas être inclus dans l'étude s'ils présentaient des signes de cancer invasif de l'œsophage, s'ils avaient des antécédents de cancer autre le cancer de la peau en dehors des mélanomes ou s'ils avaient déjà reçu une PDT au niveau de l'œsophage. Les autres critères d'exclusion concernaient les patients présentant une contre-indication à l'oméprazole.

Les patients randomisés dans le groupe de traitement comprenant la PDT recevaient le PhotoBarr à la dose de 2 mg/kg de poids corporel en injection intraveineuse lente sur 3 à 5 minutes. Après l'injection de PhotoBarr, les patients recevaient un ou 2 traitements par la lumière laser. La première session de lumière laser avait lieu 40 à 50 heures après l'injection et la deuxième session, si nécessaire, avait lieu 96 à 120 heures après l'injection. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg deux fois par jour) commençait au moins 2 jours avant l'injection de PhotoBarr. Les patients randomisés dans le groupe OM seul recevaient l'oméprazole à raison de 20 mg deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude.

Les patients étaient suivis tous les 3 mois jusqu'à l'obtention de 4 résultats consécutifs de biopsie endoscopique trimestrielle de suivi ne présentant pas de DHG, puis deux fois par an jusqu'à ce que le

dernier patient inclus ait achevé les évaluations de suivi sur une période d'au moins 24 mois après la randomisation.

La PDT avec PhotoBarr + OM s'est révélée efficace pour supprimer la DHG chez les patients présentant un EBO. Lors de l'analyse finale, réalisée après un suivi de 24 mois au minimum, le pourcentage de patients (77 %) dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM présentant une ablation complète de la DHG a été statistiquement significatif comparé à celui des patients (39 %) du groupe OM seul ($p < 0,0001$). Cinquante-deux pourcent des patients du groupe PDT avec PhotoBarr + OM ont présenté un épithélium squameux sain alors que 59 % montraient une absence de dysplasie comparés à 7 % et 14 % respectivement dans le groupe OM seul ($p < 0,0001$). Ces résultats confirment ceux observés après un suivi d'une durée minimale de 6 mois ayant mis en évidence une ablation de la DHG chez 72 % des patients dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM par rapport à 31 % dans le groupe OM seul. Quarante et un pourcent des patients ont présenté un épithélium squameux sain et 49 % montraient une absence de dysplasie.

À la fin de la période minimale de suivi de deux ans, 13 % des patients dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM avaient évolué vers un cancer par rapport à 28 % dans le groupe OM seul dans la population en intention de traiter (ITT). La proportion de patients ayant évolué vers un cancer dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM a été statistiquement plus faible que celle du groupe OM seul ($p = 0,0060$). Les courbes de survie ont montré que, à la fin de la période entière de suivi, les patients du groupe PDT avec PhotoBarr + OM avaient 83 % de chance de ne pas avoir de cancer par rapport à 53 % pour les patients du groupe OM seul. La comparaison entre les courbes de survie des deux bras de traitement à l'aide d'un test de Mantel-Haenzel a montré une différence statistiquement significative entre les courbes des deux groupes dans la population en ITT ($p = 0,0014$), ce qui indique un retard significatif de l'évolution vers le cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du porfimère sodique a été étudiée sur 12 patients présentant un cancer endobronchique, ainsi que sur 23 sujets sains (11 hommes et 12 femmes), ayant tous reçu 2 mg/kg de porfimère sodique par injection intraveineuse lente. Des échantillons de plasma ont été prélevés jusqu'à 56 jours (patients) ou 36 jours (volontaires) après l'injection.

Chez les patients, le pic moyen de concentration plasmatique (C_{max}) était de 79,6 µg/ml (coefficient de variation CV : 61 %, valeurs extrêmes : 39-222), alors qu'il était de 40 µg/ml chez les volontaires sains et que l' ASC_{inf} était de 2400 µg/ml.

Distribution

La liaison *in vitro* du porfimère sodique aux protéines sériques humaines est d'environ 90 % et est indépendante de la concentration entre 20 et 100 µg/ml.

Élimination

Le porfimère sodique est éliminé lentement de l'organisme, avec une clairance totale moyenne CL_T de 0,859 ml/h/kg (CV : 53 %). L'élimination sérique était bi-exponentielle, avec une lente phase de distribution et une très longue phase d'élimination commençant environ 24 heures après l'injection. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) était de 21,5 jours (CV : 26 %, valeurs extrêmes : 264-672) chez les patients et de 17 jours chez les volontaires sains.

Populations spécifiques

L'impact de l'insuffisance rénale ou hépatique sur l'exposition au porfimère sodique n'a pas été évalué (voir sections 4.2, 4.3 et 4.4).

Le sexe n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques sauf le t_{max} qui est d'environ 1,5 heures chez les femmes et de 0,17 heures chez les hommes. Au moment prévu pour la photoactivation, soit 40 à 50 heures après l'injection, les profils pharmacocinétiques du porfimère sodique chez les hommes et chez les femmes étaient comparables.

5.3 Données de sécurité précliniques

Le porfimère sodique ne s'est pas révélé mutagène lors des tests classiques de génotoxicité en l'absence de lumière. Avec photoactivation, le porfimère sodique s'est révélé mutagène avec certains tests *in vitro*.

Les études de toxicologie sur la reproduction ont été insuffisantes pour étayer l'innocuité du porfimère sodique au cours de la grossesse, car aucune photoactivation n'a été utilisée. Au cours de ces études, on a observé une toxicité fœtale, mais aucune tératogénicité, chez les rats et les lapins seulement aux doses intraveineuses évaluées (supérieures ou égales à 4 mg/kg) et à une fréquence plus élevée (journalière) par rapport à l'utilisation clinique.

Les études précliniques montrent que les composants du porfimère sodique sont principalement excrétés par les selles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans le paragraphe 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre : 3 ans

Après reconstitution : Utiliser immédiatement (dans les 3 heures).

Après reconstitution, PhotoBarr doit être utilisé immédiatement (dans les 3 heures) et protégé de la lumière. La stabilité chimique et physique de travail a été démontrée pour 3 heures à 23 °C. D'un point de vue bactériologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps de conservation observé avant utilisation est de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte et le flacon après la mention EXP..

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, se reporter à la section 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 mg de poudre dans un flacon (verre de type I, d'une capacité de 7 ml) muni d'un bouchon butyle gris.

Taille du conditionnement : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

instructions pour la reconstitution

Le flacon de PhotoBarr 15 mg doit être reconstitué avec une solution injectable de 6,6 ml de glucose à 5 %, ce qui conduit à une concentration finale de porfimère sodique de 2,5 mg/ml dans la solution destinée à l'injection.

Ne pas utiliser d'autres solvants. Ne pas mélanger PhotoBarr avec d'autres médicaments dans la même solution.

Reconstituer un nombre suffisant de flacons de PhotoBarr pour administrer au patient une dose de 2 mg/kg. Pour la plupart des patients (jusqu'à 75 kg), deux flacons de PhotoBarr 75 mg suffisent. Un flacon de PhotoBarr 15 mg sera nécessaire pour traiter 7,5 kg supplémentaires de poids corporel.

Exposition au produit et élimination

La surface sur laquelle PhotoBar aurait été renversé doit être nettoyée à l'aide d'un chiffon humide. Tout contact avec la peau et les yeux doit être évité en raison des réactions potentielles de photosensibilité suite à une exposition à la lumière ; il est recommandé d'utiliser des gants en caoutchouc et des lunettes de protection lors de la manipulation du produit. PhotoBarr est seulement à usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Exposition accidentelle

PhotoBarr n'est ni un irritant oculaire primaire, ni un irritant dermique primaire. Toutefois, compte tenu de sa capacité à induire une photosensibilité, PhotoBarr peut être irritant pour les yeux et/ou la peau en présence de lumière vive. Il est important d'éviter tout contact avec les yeux et la peau au cours de la préparation et/ou de l'administration du produit. De même qu'en cas de surdosage thérapeutique, une personne exposée accidentellement au produit doit être protégée de toute source de lumière vive.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/272/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 mars 2004
Date de dernier renouvellement : 4 mars 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Une information détaillée sur ce produit est disponible sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) à l'adresse : <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PhotoBarr 75 mg poudre pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 75 mg de porfimère sodique. Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 2,5 mg de porfimère sodique.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre lyophilisée ou lyophilisat rouge foncé à brun rouge.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La thérapie photodynamique (PDT) avec PhotoBarr est indiquée dans l'ablation de la dysplasie de haut grade (DHG) chez les patients présentant un endobrachyœsophage (EBO) ou œsophage de Barrett associé.

4.2 Posologie et mode d'administration

La thérapie photodynamique avec PhotoBarr ne doit être réalisée que par ou sous le contrôle d'un médecin expérimenté en matière de techniques endoscopiques au laser. Le produit médicamenteux ne doit être administré que lorsque du personnel expérimenté dans l'évaluation et le traitement de l'anaphylaxie est immédiatement disponible avec le matériel nécessaire.

Posologie

La dose recommandée de PhotoBarr est de 2 mg/kg de poids corporel.

Solution PhotoBarr reconstituée (ml) = $\frac{\text{poids du patient (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{poids du patient}$

Après reconstitution, PhotoBarr devient une solution opaque, de couleur rouge foncé à brun rouge.

Seule une solution sans particules et ne présentant aucun signe visible de détérioration doit être utilisée.

La thérapie photodynamique par PhotoBarr est un processus en deux étapes nécessitant l'administration à la fois d'un médicament et de lumière. Une cure de PDT comprend une injection et une ou deux irradiations de lumière.

En cas de DHG résiduelle, d'autres cures de traitement (trois au maximum) peuvent être administrées (séparées d'au moins 90 jours entre chaque) pour augmenter le taux de réponse. Ceci doit être pesé au regard du risque accru de formation de sténose (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'évolution vers le cancer a été corrélée au nombre de cures de PDT administrées. Les patients ayant reçu une cure de PDT étaient exposés à un risque plus élevé d'évolution vers un cancer que les patients ayant reçu deux ou trois cures de PDT (50 % contre 39 % et 11 % respectivement).

Mode d'administration

Les instructions relatives à la reconstitution du produit avant l'administration se trouvent dans la rubrique 6.6.

Les médecins doivent être entraînés à l'utilisation de la PDT. La première étape de la PDT consiste en une injection intraveineuse lente de PhotoBarr. La deuxième étape du traitement est une irradiation de lumière laser 40 à 50 heures après l'injection de PhotoBarr. Les patients peuvent recevoir une deuxième irradiation de lumière laser 96 à 120 heures après l'administration.

PhotoBarr doit être administré sous forme d'injection intraveineuse unique lente sur 3 à 5 minutes à la dose de 2 mg/kg de poids corporel. L'injection paraveineuse accidentelle peut entraîner des lésions des tissus entourant la veine. Il faut donc prendre les précautions requises pour éviter toute extravasation au niveau du site d'injection. En cas d'extravasation, il faut protéger la zone de la lumière pendant au moins 90 jours. L'injection d'une autre substance au niveau du site d'extravasation ne présente aucun bénéfice connu.

Environ 40 à 50 heures après l'administration de PhotoBarr, administrer la lumière à l'aide d'une fibre optique à diffuseur passée à travers le canal central d'un ballonnet de centrage. Le choix de la combinaison fibre optique / diffuseur à ballonnet dépend de la longueur de l'œsophage à traiter (Tableau 1).

Tableau 1. Combinaison fibre optique à diffuseur / ballonnet^a

Longueur de muqueuse de Barrett à traiter (cm)	Taille du diffuseur de la fibre optique (cm)	Taille de la fenêtre du ballonnet (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Lorsque cela est possible, le segment d'EBO sélectionné pour le traitement doit comprendre une marge de tissu sain de quelques millimètres à l'extrémité proximale et à l'extrémité distale.

Doses de lumière

La photoactivation est contrôlée par la dose totale de lumière administrée. L'objectif est d'exposer et de traiter toutes les surfaces de DHG et l'EBO sur toute sa longueur. La dose de lumière administrée sera de 130 Joules/cm (J/cm) de longueur du diffuseur à l'aide d'un ballonnet de centrage. D'après les études précliniques, l'intensité acceptable de lumière pour la combinaison ballonnet / diffuseur varie entre 175 et 270 mW/cm de diffuseur.

Pour calculer la dose de lumière, la formule de dosimétrie lumineuse spécifique suivante est applicable pour tous les diffuseurs à fibre optique:

$$\text{Dose de lumière (J/cm)} = \frac{\text{puissance de sortie du diffuseur (W)} \times \text{temps de traitement (s)}}{\text{Longueur du diffuseur (cm)}}$$

Le Tableau 2 indique les réglages qui devraient être utilisés pour administrer la dose sur une période la plus courte possible (intensité lumineuse de 270 mW/cm). Une seconde option (intensité lumineuse de 200 mW/cm) a également été incluse quand cela s'avérerait nécessaire pour s'adapter aux lasers dont la capacité total ne dépasse pas 2,5 W.

Tableau 2. Puissances de sortie de la fibre optique et temps de traitement nécessaire pour administrer 130 J/cm de longueur de diffuseur à l'aide d'un ballonnet de centrage

Taille de la fenêtre du ballonnet (cm)	Longueur du diffuseur (cm)	Intensité lumineuse (mW/cm)	Puissance de sortie nécessaire au niveau du diffuseur ^a (W)	Temps de traitement (s)	Temps de traitement (mn: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 Mesurée en immergeant le diffuseur dans la cuve cylindrique du wattmètre et en augmentant lentement la puissance du laser. Remarque : la puissance de sortie nécessaire au niveau du laser ne devrait pas être plus de 1,5 fois celle requise au niveau du diffuseur. Si ce n'est pas suffisant, il faut vérifier le système.

Les fibres optiques à diffuseur court ($\leq 2,5$ cm) sont utilisées pour pré-traiter les nodules avec 50 J/cm de diffuseur avant le traitement normal par ballonnet au cours de la première session de laser ou pour le retraitement des zones épargnées. Pour ce traitement, on utilise la fibre optique à diffuseur sans ballonnet et une intensité lumineuse de 400 mW/cm. Le Tableau 3 énumère les puissances de sortie appropriées de la fibre optique et les temps de traitement avec une intensité lumineuse de 400 mW/cm.

Tableau 3. Fibres optiques à diffuseur court devant être utilisés sans ballonnet de centrage pour délivrer 50 J/cm de diffuseur avec une intensité lumineuse de 400 mW/cm

Longueur du diffuseur (cm)	Puissance de sortie nécessaire au niveau du diffuseur ^a (W)	Temps de traitement(s)	Temps de traitement (mn: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 Mesurée en immergeant le diffuseur dans la cuve cylindrique du wattmètre et en augmentant lentement la puissance du laser. Remarque : La puissance de sortie nécessaire au niveau du laser ne devrait pas être plus de 1,5 fois celle requise au niveau du diffuseur. Si ce n'est pas suffisant, il faut vérifier le système.

Première application de lumière

Traiter au maximum 7 cm de la muqueuse de Barrett lors de la première session à l'aide d'un ballonnet de centrage et d'une fibre optique à diffuseur de taille appropriée (Tableau 1). Chaque fois que cela est possible, le segment sélectionné pour la première application de lumière doit comprendre toutes les zones de la DHG. De même, lorsque cela est possible, le segment EBO sélectionné pour les premières applications de lumière doit comprendre une marge de tissu sain de quelques millimètres à l'extrémité proximale et à l'extrémité distale. Les nodules doivent être pré-traités avec des doses de lumière de 50 J/cm de diffuseur avec une fibre optique à diffuseur court ($\leq 2,5$ cm) placé directement contre les nodules puis par une application classique à l'aide du ballonnet selon les modalités expliquées précédemment.

Renouvellement de l'application de lumière

Il est possible d'administrer une deuxième irradiation de lumière laser au niveau d'un segment traité précédemment et montrant une zone épargnée (c.-à-d. une zone présentant une réponse insuffisante de la muqueuse) à l'aide d'une fibre optique à diffuseur court $\leq 2,5$ cm avec une intensité lumineuse de 50 J/cm de diffuseur (voir Tableau 3). Le Tableau 4 résume le schéma thérapeutique. Pour les patients présentant un EBO > 7 cm, la longueur restante non traitée de l'épithélium de Barrett doit être traitée grâce à une deuxième cure de PDT après un délai d'au moins 90 jours.

Tableau 4. Dysplasie de haut grade dans l'œsophage de Barrett < 7 cm

Procédure	Jour de l'étude	Dispositifs d'administration de la lumière	But du traitement
Injection de PhotoBarr	Jour 1	Sans objet	Prise de l'agent photosensibilisant
Application de la lumière laser	Jour 3 ^a	Ballon de 3, 5 ou 7 cm (130 J/cm)	Photoactivation
Application de la lumière laser	Jour 5	Fibre optique à diffuseur court ($\leq 2,5$ cm) (50 J/cm)	Traitement des zones « épargnées » uniquement

^a Les petits nodules recevront une application initiale de lumière à 50 J/cm (à l'aide d'un diffuseur court) avant l'application de lumière à l'aide du ballonnet.

Les patients peuvent recevoir une deuxième cure de PDT au moins 90 jours après la cure initiale. Administrer au maximum trois cures de PDT (les injections étant espacées d'au moins 90 jours) au niveau d'un segment déjà traité présentant une DHG résiduelle ou d'un nouveau segment si la longueur du segment initial de Barrett dépassait 7 cm. Les segments résiduels et supplémentaires peuvent être traités au cours de la (des) même(s) session(s) de lumière si la longueur totale des segments traités avec la combinaison ballonnet/diffuseur ne dépasse pas 7 cm. Pour les segments d'œsophage déjà traités, si la cicatrisation est insuffisante ou si l'examen des biopsies n'est pas clair, la cure suivante de PDT peut être repoussée de 1 à 2 mois supplémentaires.

Il est essentiel de prendre toutes les précautions nécessaires pour garantir l'administration précise de PhotoBarr et de la dose de lumière, car les erreurs de calcul concernant le médicament ou la dose de lumière peuvent être à l'origine d'un traitement moins efficace ou provoquer des effets délétères pour le patient. La thérapie photodynamique avec PhotoBarr doit être administrée par des médecins expérimentés en PDT par endoscopie et uniquement dans les établissements correctement équipés pour cette technique.

Populations particulières

Enfants et adolescents

L'utilisation de PhotoBarr n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données de sécurité et d'efficacité.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'âge.

Altération de la fonction rénale

L'influence d'une altération de la fonction rénale sur l'exposition au porfimère sodique n'a pas été évaluée (voir rubrique 4.3).

Altération de la fonction hépatique

L'influence d'une altération de la fonction hépatique sur l'exposition au porfimère sodique n'a pas été évaluée (voir les rubriques 4.3 et 4.4)

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif et autres porphyrines ou à l'un des excipients.
- Porphyrurie.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.

- Varices œsophagiennes ou gastriques ou patients souffrant d'ulcères de l'œsophage de > 1 cm de diamètre.
- Fistule trachéo-œsophagienne ou broncho-œsophagienne.
- érosion suspectée de gros vaisseaux sanguins, en raison du risque d'hémorragie massive, pouvant être fatale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité et particulièrement l'innocuité de la PDT avec PhotoBarr n'ont pas été établies pour les patients présentant des contre-indications à l'œsophagectomie ou ne pouvant bénéficier de cette intervention. La thérapie photodynamique avec PhotoBarr n'a été étudiée que chez les patients ne présentant pas de pathologie grave, comme une insuffisance cardiaque congestive à un stade avancé ou une pathologie pulmonaire grave pouvant entraver la pratique d'une intervention chirurgicale chez ces patients.

Lors des essais cliniques, la PDT avec PhotoBarr a été étudiée uniquement chez les patients traités pour la première fois par ablation mucosale. L'innocuité et l'efficacité chez les patients présentant un échec de traitement suite à une autre ablation mucosale locale n'a pas été évaluée.

Sujets âgés

Les patients âgés de plus de 75 ans peuvent être exposés à un risque plus élevé d'événements indésirables au niveau respiratoire tels l'épanchement pleural ou la dyspnée.

Troubles pulmonaires ou cardiaques

Les patients présentant une pathologie pulmonaire ou cardiaque ou un antécédent d'une telle pathologie doivent être traités avec précaution. Ces patients peuvent être exposés à un risque plus élevé de développement d'un événement indésirable cardiaque ou pulmonaire tel que troubles du rythme cardiaque, angor, dyspnée, toux, épanchement pleural, pharyngite, atelectasie, et événements de type déshydratation (voir également section 4.8).

Photosensibilité

Tous les patients recevant PhotoBarr sont photosensibles et doivent observer quelques précautions pour éviter toute exposition de la peau et des yeux à la lumière directe du soleil ou aux lumières intérieures vives (provenant des lampes d'examen, y compris les lampes dentaires, les lampes de bloc opératoire, de la proximité des ampoules sans abat-jour, lumières des néons, etc.) pendant au moins 90 jours après le traitement car certains patients restent photosensibles pendant 90 jours, voire plus. Pendant cette période, les patients doivent porter lorsqu'ils sont à l'extérieur des lunettes de soleil foncées, possédant une transmittance de la lumière blanche inférieure à 4 %. La photosensibilité est due aux substances photoactives résiduelles, présentes dans toutes les parties de la peau. L'exposition de la peau à la lumière ambiante intérieure est cependant bénéfique car elle permet d'inactiver progressivement le médicament résiduel par un processus de photo-destruction. En conséquence, les patients ne doivent pas rester dans une pièce sombre pendant cette période. Il faut conseiller à ces patients d'exposer leur peau à la lumière ambiante intérieure. Le niveau de photosensibilité varie en fonction des différentes parties du corps, en fonction du degré d'exposition antérieure à la lumière. Avant d'exposer une partie de la peau à la lumière directe du soleil ou à une lumière intérieure de forte intensité, le patient doit la tester afin de détecter la photosensibilité résiduelle. Exposer une petite surface de la peau à la lumière du soleil pendant 10 minutes. Le tissu entourant les yeux peut être plus sensible. Il n'est donc pas recommandé d'effectuer le test au niveau du visage. Si aucune réaction de photosensibilité (érythème, œdème, formation de cloques) ne se produit dans les 24 heures, le patient peut progressivement reprendre ses activités extérieures normales, en continuant à prendre des précautions au départ puis en augmentant progressivement l'exposition. S'il se produit une réaction de photosensibilité au niveau de la petite surface de peau testée, le patient doit continuer à prendre des précautions pendant deux autres semaines avant de renouveler le test. Si les patients se rendent dans une zone géographique où la lumière du soleil est plus importante, ils doivent tester de nouveau leur niveau de photosensibilité. Les écrans solaires classiques contre les rayonnements ultraviolets (UV) ne

protègent pas contre les réactions de photosensibilité car la photoactivation est provoquée par la lumière visible.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, aucune donnée en terme de pharmacocinétique et de tolérance n'est disponible. Basées sur la preuve d'une élimination essentiellement hépatique/biliaire des substances photoactives, la sévérité des réactions de phototoxicité et la durée de la période de photosensibilité peuvent être augmentées chez les patients ayant une quelconque altération de la fonction hépatique. L'utilisation de PhotoBarr est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée doivent être clairement informés que la période pendant laquelle des mesures de précautions sont nécessaires peut dépasser 90 jours.

Sensibilité oculaire

Il faut recommander aux patients de consulter leur ophtalmologiste s'ils constatent un changement de la vision après la thérapie PDT avec PhotoBarr.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité aiguë, incluant des réactions anaphylactiques, ont été décrites. Dans le cas de réactions allergiques, des mesures appropriées (selon les normes de soins) doivent être prises et le traitement photodynamique ne doit pas être répété. Le produit médicamenteux ne doit être administré que lorsque du personnel expérimenté dans l'évaluation et le traitement de l'anaphylaxie est immédiatement disponible avec le matériel nécessaire.

Douleur thoracique d'origine non cardiaque

A la suite de la thérapie photodynamique, les patients peuvent se plaindre d'une douleur thoracique sous le sternum, en raison des réponses inflammatoires dans la zone de traitement. Cette douleur peut être suffisamment intense pour justifier la prescription d'analgésiques morphiniques sur une courte période.

Sténose œsophagienne

Éviter l'utilisation prophylactique de corticoides pour réduire la formation de sténose pendant la PDT car on a montré que leur utilisation ne réduisait pas la formation de sténose, mais au contraire l'aggravait.

Nutrition chez les patients

La PDT avec PhotoBarr provoque normalement une dysphagie, une odynophagie, des nausées et des vomissements. Il faut donc conseiller aux patients de prendre une alimentation liquide pendant les premiers jours (jusqu'à 4 semaines) après l'application de lumière laser. Si la prise d'aliments ou de boissons devient impossible ou en cas de vomissements répétés, il faut conseiller aux patients de revenir au sein de l'établissement pour des examens et pour recevoir des solutés intraveineux si nécessaire.

Utilisation avant ou après radiothérapie

Si la PDT doit être administrée avant ou après une radiothérapie, laisser suffisamment de temps entre les thérapies pour vous assurer que la réaction inflammatoire produite par le premier traitement a disparu avant de débiter le deuxième traitement.

Événements thromboemboliques

Il peut y avoir une augmentation du risque d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients immobilisés pendant une longue période, après une intervention chirurgicale majeure et en présence d'autres facteurs de risque thromboembolique.

Procédure de suivi

Aucune donnée sur l'effet à long terme de PhotoBarr (au delà de deux ans) n'est disponible actuellement. Les médecins traitants doivent donc être informés de la possibilité de prolifération des cellules squameuses et du risque de cancer non détecté.

En conséquence, il convient de poursuivre une surveillance appropriée et rigoureuse malgré la réparation endoscopique possible, partielle ou complète, de la muqueuse squameuse saine.

Lors des essais cliniques avec PhotoBarr, une surveillance exercée par un suivi trois mois ou tous les six mois après quatre résultats consécutifs de biopsie montrant la disparition de la dysplasie de haut grade (voir section 5.1). Les recommandations en vigueur sur le traitement et sa surveillance doivent être prises en compte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée avec PhotoBarr afin d'étudier les interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments.

Une étude visant à étudier les interactions pharmacodynamiques a montré que les corticoïdes administrés avant ou pendant la PDT dans le but de diminuer la formation de sténose peut en fait dégrader la tolérance du traitement.

L'utilisation concomitante d'autres agents photosensibilisants (tétracyclines, sulfonamides, phénothiazines, sulfonurées hypoglycémiantes, diurétiques thiazidiques, griséofulvine et fluoroquinolones) pourrait exacerber la réaction de photosensibilité.

La PDT avec PhotoBarr provoque des lésions intracellulaires directes en initiant les réactions des chaînes radicalaires endommageant les membranes intracellulaires et les mitochondries. Les lésions tissulaires sont également la conséquence de l'ischémie secondaire à la vasoconstriction, l'activation et l'agrégation plaquettaire et la formation de caillot. Les recherches conduites sur les animaux et en culture cellulaire suggèrent que de nombreuses substances actives pourraient influencer les effets de la PDT. Quelques exemples possibles sont décrits ci-après. Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour confirmer ou réfuter ces hypothèses.

Les composés qui neutralisent les espèces réactives de l'oxygène ou piègent les radicaux libres, comme le diméthyl sulfoxyde, le β -carotène, l'éthanol, le formate et le mannitol devraient diminuer l'efficacité de la PDT. Les données précliniques suggèrent également que l'ischémie tissulaire, l'allopurinol, les inhibiteurs calciques et certains inhibiteurs de la synthèse de la prostaglandine pourraient interférer avec la PDT par PhotoBarr. Les médicaments diminuant la formation des caillots, la vasoconstriction ou l'agrégation plaquettaire, comme les inhibiteurs du thromboxane A_2 , pourraient diminuer l'efficacité de la PDT.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques concernant des grossesses exposées au porfimère sodique. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal (voir section 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Ne pas utiliser le porfimère sodique pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace avant, pendant et au moins 90 jours après le traitement.

Allaitement

On ne sait pas si le porfimère sodique est excrété dans le lait maternel humain. Chez les rates, le porfimère sodique passait dans le lait. L'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Pour la procédure de photothérapie, une sédation peut s'avérer nécessaire. En conséquence, prendre les précautions nécessaires. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines après le traitement lumineux, s'ils ont été sédatisés pour cela.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Tous les patients recevant PhotoBarr deviennent photosensibles et doivent observer certaines précautions pour éviter la lumière du soleil et les lumières intérieures vives (voir section 4.4). Lors d'une étude pharmacocinétique en ouvert, les 24 sujets sains ont présenté des réactions de photosensibilité d'intensité légère à modérée et comprenant typiquement une éruption érythémateuse et un œdème. Les réactions de photosensibilité ont touché principalement le visage, les mains et le cou, qui sont les zones de la peau qui sont le plus susceptibles d'exposition accidentelle à la lumière du soleil. D'autres manifestations cutanées moins fréquentes ont été notifiées dans des zones où les réactions de photosensibilité se sont produites, comme une augmentation de la croissance des cheveux, une décoloration de la peau, des nodules cutanés, des vergetures et une fragilité cutanée. Ces manifestations peuvent être imputables à un état de pseudoporphyrie (porphyrie cutanée transitoire d'origine médicamenteuse). La fréquence et la nature des réactions de photosensibilité rencontrées dans cette étude sont différentes de l'incidence documentée observée dans les études cliniques précédentes chez des patients souffrant de cancer (environ 20 %) ou de l'incidence notifiée spontanément au cours de l'utilisation commerciale de PhotoBarr (< 20 %). Il est possible que l'exposition prolongée à la lumière dans l'unité de recherche clinique ou l'exposition accidentelle à la lumière du soleil après la sortie de l'unité soit responsable de la fréquence élevée des réactions de photosensibilité. Le mode de vie plus actif des sujets en bonne santé et relativement plus jeunes par rapport aux patients cancéreux pourrait avoir constitué un facteur de contribution pour ces réactions de photosensibilité.

Un essai clinique contrôlé portant sur l'EBO avec DHG a comparé un groupe traité par PDT avec PhotoBarr associé à l'oméprazole (PDT + OM) à un groupe traité uniquement par oméprazole (OM seul). Dans le groupe PDT + OM, 133 patients ont été traités. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : réactions de photosensibilité (69 %), sténose œsophagienne (40 %), vomissements (32 %), douleur thoracique d'origine non cardiaque (20 %), fièvre (20 %), dysphagie (19 %), constipation (13 %), déshydratation (12 %) et nausées (11%). La majorité de ces effets indésirables rapportés était d'intensité légère à modérée.

b. Résumé des réactions indésirables, sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés sont énumérés ci-après dans le Tableau 5 par classe d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; rare (> 1/1000, < 1/100) ; inconnues (ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles)

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5. Résumé des réactions indésirables avec le porfimer sodique.

Infections et infestations	
<i>Rares :</i>	Bronchite, onychomycose, sinusite, infection cutanée
<i>Inconnue :</i>	Pneumonie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
<i>Rares :</i>	Carcinome basocellulaire, lentigo
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Rares :</i>	Leucocytose
<i>Inconnue :</i>	Anémie

<u>Troubles du système immunitaire</u>	
<i>Inconnue :</i>	Hypersensibilité
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	
<i>Très fréquents :</i>	Déshydratation*
<i>Fréquents :</i>	Diminution de l'appétit, troubles de l'équilibre électrolytique
<i>Rares :</i>	Hypokaliémie
<u>Affections psychiatriques</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Anxiété, insomnie
<i>Rares :</i>	Agitation
<u>Affections du système nerveux</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Céphalées, paresthésies, dysgueusie
<i>Rares :</i>	Vertiges, hypoesthésie, tremblements
<u>Affections oculaires</u>	
<i>Rares :</i>	Irritation des yeux, œdème oculaire
<i>Inconnue :</i>	Cataracte
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>	
<i>Rares :</i>	Surdité, acouphènes, aggravation des acouphènes
<u>Affections cardiaques</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Tachycardie, douleur thoracique
<i>Rares :</i>	Angor, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, gêne thoracique
<u>Affections vasculaires</u>	
<i>Rares :</i>	Hypertension, hémorragies, bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique
<i>Inconnue :</i>	Embolie, thrombose veineuse profonde, phlébite
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Epanchement pleural, pharyngite, atelectasie, dyspnée
<i>Rares :</i>	Suffocation, dyspnée d'effort, hémoptysie, hypoxie, congestion nasale, pneumonie de déglutition, toux productive, dépression respiratoire, congestion des voies respiratoires, respiration sifflante
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
<i>Très fréquentes :</i>	sténose œsophagienne acquise*, vomissements*, dysphagie, constipation, nausées*
<i>Fréquentes :</i>	Hoquet, odynophagie, diarrhées, dyspepsie, ulcère de l'œsophage, douleur dans le haut de l'abdomen*, douleur abdominale, hématomèse, douleur œsophagienne, éructations, méléna (rectorragie), troubles de l'œsophage, régurgitation des aliments, raideur abdominale, spasmes œsophagiens, œsophagite.
<i>Rares :</i>	Selles molles, œsophagite ulcéralive, gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale basse, sténose acquise du pylori, lèvres gercées, colite, flatulence, gastrite, hémorragies gastro-intestinales, halitose, hémorragies œsophagiennes, perforation de l'œsophage.
<i>Inconnue :</i>	Fistule trachéo-œsophagienne, ncrose gastro-intestinale
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	
<i>Très fréquentes :</i>	Réaction de photosensibilité
<i>Fréquentes :</i>	prurit, éruption cutanée, fragilité cutanée, décoloration de la peau, ulcère cutané, dermatite exfoliatrice, peau sèche, milium, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, cicatrice, hyperpigmentation de la peau, lésion cutanée, nodules cutanés, urticaire
<i>Rares :</i>	Sueurs froides, pousse anormale des cheveux, tendance accrue aux ecchymoses, cicatrice chéloïde, sueurs nocturnes, éruption photosensible, éruption maculaire, éruption squameuse, croûte, douleur cicatricielle, vitiligo.

<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Douleurs dans le dos, douleur dans un membre
<i>Rares :</i>	Contracture articulaire, diminution de l'amplitude articulaire des mouvements, douleur thoracique musculo-squelettique, fasciite plantaire.
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	
<i>Rares :</i>	Rétention urinaire
<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>	
<i>Rares :</i>	Gynécomastie
<u>Affections congénitales, familiales et génétiques</u>	
<i>Rares :</i>	Naevus pigmenté
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	
<i>Très fréquents :</i>	Fièvre
<i>Fréquents :</i>	Rigidité, fatigue
<i>Rares :</i>	Sensation de chaleur, érythème au site d'injection, léthargie, malaise, œdème périphérique, douleur, œdème prenant le godet, intolérance à la chaleur, faiblesse.
<u>Investigations</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Perte de poids, augmentation de la température corporelle
<i>Rares :</i>	Hypoalbuminémie, hyperchlorémie, hyperurémie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, diminution de la saturation en oxygène, diminution des protéines totales.
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>	
<i>Fréquentes :</i>	Douleurs après la procédure, abrasion
<i>Rares :</i>	Cloques, hémorragies après la procédure

* Voir section c.

c. Description de réactions indésirables sélectionnées

Parmi les effets indésirables graves (EIG) dans le groupe PDT PhotoBarr + OM, 44 (23,1 %) ont été considérés comme associés au traitement. L'EIG associé au traitement le plus fréquemment rapporté a été la déshydratation (4 %) observée chez 5 patients. La majorité des EIG présentés ont été essentiellement des troubles gastro-intestinaux (8 % - 11 patients), notamment des nausées (3 % - 4 patients), des vomissements (3 % - 4 patients) et une douleur abdominale supérieure (2 % - 2 patients).

La majorité des sténoses œsophagiennes associées au traitement (comprenant les rétrécissements et les sténoses de l'œsophage) rapportées dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM a été d'intensité légère ou modérée (92 %). Toutes les incidences de sténose ont été considérées comme associées au traitement et 1 % d'entre elles ont été considérées comme graves.

On a observé une incidence de 12 % des sténoses œsophagiennes pendant la première cure de traitement. L'incidence a augmenté et atteint 32 % lorsqu'une deuxième cure de traitement était administrée, notamment dans les zones où le deuxième traitement se superposait au premier et a augmenté de 10 % chez ceux qui ont reçu une troisième cure de traitement. Dans la majorité des cas, l'intensité était légère à modérée et 1 ou 2 dilatations permettaient d'y remédier. Huit pourcent ont été sévères et ont nécessité de nombreuses dilatations (6 à > 10). La formation de sténose œsophagienne ne peut être diminuée ou prévenue par l'utilisation de corticoïdes.

4.9 Surdosage

PhotoBarr

Nous ne disposons pas d'informations concernant un surdosage avec PhotoBarr. À la place de l'administration unique recommandée, la dose recommandée de 2 mg/kg a été administrée deux fois à deux jours d'intervalle (10 patients) et trois fois en deux semaines (1 patient) sans que des réactions indésirables notables ne soient observées. On ne connaît pas les effets d'un surdosage sur la durée de

la photosensibilité. Le traitement laser ne doit pas être administré après un surdosage en PhotoBarr. En cas de surdosage, les patients doivent protéger leurs yeux et leur peau de la lumière directe du soleil ou les lumières intérieures vives pendant 90 jours. Passé ce délai, les patients devront effectuer un test pour déterminer la photosensibilité résiduelle (voir section 4.4). Le porfimère sodique n'est pas dialysable.

Lumière laser

Des doses de lumière correspondant à deux à trois fois la dose recommandée ont été administrées à quelques patients présentant une tumeur endobronchique superficielle. Un patient a présenté une dyspnée menaçant le pronostic vital. Les autres patients n'ont pas eu de complications notables. On devrait observer des symptômes accrus et des lésions au niveau des tissus sains après un surdosage de la lumière.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Sensibilisateurs utilisés dans la thérapie photodynamique/la radiothérapie, code ATC : L01XD01.

Mécanisme d'action

Le porfimère sodique est un mélange de porphyrines, reliées entre elles pour former des chaînes de deux à huit unités. Les actions cytotoxiques du porfimère sodique dépendent de la lumière et de l'oxygène. La thérapie photodynamique avec PhotoBarr comprend deux étapes. La première étape est l'injection intraveineuse de PhotoBarr. La clairance de divers tissus se produit sur 40 à 72 heures, mais les tumeurs, la peau et les organes du système réticuloendothélial (comprenant le foie et la rate) accumulent le porfimère sodique pendant une période plus longue. L'illumination de la zone cible avec une lumière laser d'une longueur d'onde de 630 nm constitue la deuxième étape du traitement. La sélectivité du traitement pour la tumeur et le tissu dysplasique est liée en partie à la rétention sélective de porfimère sodique mais surtout à l'administration sélective de la lumière. Les lésions cellulaires provoquées par le porfimère sodique résultent de la propagation des réactions des radicaux libres. L'absorption de la lumière par le porfimère sodique pour former une porphyrine à l'état excité est à l'origine de l'initiation radicalaire. Le transfert de spin du porfimère sodique à la molécule d'oxygène peut ensuite entraîner la formation d'oxygène singulet. Les réactions des radicaux libres qui suivent forment un superoxyde et des radicaux hydroxyles. La mort cellulaire de la tumeur survient également par nécrose ischémique secondaire à l'occlusion vasculaire qui semble être provoquée partiellement par la libération de thromboxane A₂. Le traitement laser induit un effet chimique et non thermique. La réaction nécrotique et la réponse inflammatoire associées évoluent sur plusieurs jours.

Efficacité clinique

Dans un essai clinique contrôlé, un groupe de patient traité par PDT avec PhotoBarr + OM (oméprazole) (n = 183) a été comparé à un groupe de patients recevant uniquement l'OM (n = 70). Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient présenter une DHG avec œsophage de Barrett (EBO) prouvée par biopsie. Les patients ne pouvaient pas être inclus dans l'étude s'ils présentaient des signes de cancer invasif de l'œsophage, s'ils avaient des antécédents de cancer autre le cancer de la peau en dehors des mélanomes ou s'ils avaient déjà reçu une PDT au niveau de l'œsophage. Les autres critères d'exclusion concernaient les patients présentant une contre-indication à l'oméprazole.

Les patients randomisés dans le groupe de traitement comprenant la PDT recevaient le PhotoBarr à la dose de 2 mg/kg de poids corporel en injection intraveineuse lente sur 3 à 5 minutes. Après l'injection de PhotoBarr, les patients recevaient un ou 2 traitements par la lumière laser. La première session de lumière laser avait lieu 40 à 50 heures après l'injection et la deuxième session, si nécessaire, avait lieu 96 à 120 heures après l'injection. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg deux fois par jour) commençait au moins 2 jours avant l'injection de PhotoBarr. Les patients randomisés dans le groupe OM seul recevaient l'oméprazole à raison de 20 mg deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude.

Les patients étaient suivis tous les 3 mois jusqu'à l'obtention de 4 résultats consécutifs de biopsie endoscopique trimestrielle de suivi ne présentant pas de DHG, puis deux fois par an jusqu'à ce que le dernier patient inclus ait achevé les évaluations de suivi sur une période d'au moins 24 mois après la randomisation.

La PDT avec PhotoBarr + OM s'est révélée efficace pour supprimer la DHG chez les patients présentant un EBO. Lors de l'analyse finale, réalisée après un suivi de 24 mois au minimum, le pourcentage de patients (77 %) dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM présentant une ablation complète de la DHG a été statistiquement significatif comparé à celui des patients (39 %) du groupe OM seul ($p < 0,0001$). Cinquante-deux pourcent des patients du groupe PDT avec PhotoBarr + OM ont présenté un épithélium squameux sain alors que 59 % montraient une absence de dysplasie comparés à 7% et 14 % respectivement dans le groupe OM seul ($p < 0,0001$). Ces résultats confirment ceux observés après un suivi d'une durée minimale de 6 mois ayant mis en évidence une ablation de la DHG chez 72 % des patients dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM par rapport à 31 % dans le groupe OM seul. Quarante et un pourcent des patients ont présenté un épithélium squameux sain et 49 % montraient une absence de dysplasie.

À la fin de la période minimale de suivi de deux ans, 13 % des patients dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM avaient évolué vers un cancer par rapport à 28 % dans le groupe OM seul dans la population en intention de traiter (ITT). La proportion de patients ayant évolué vers un cancer dans le groupe PDT avec PhotoBarr + OM a été statistiquement plus faible que celle du groupe OM seul ($p = 0,0060$). Les courbes de survie ont montré que, à la fin de la période entière de suivi, les patients du groupe PDT avec PhotoBarr + OM avaient 83 % de chance de ne pas avoir de cancer par rapport à 53 % pour les patients du groupe OM seul. La comparaison entre les courbes de survie des deux bras de traitement à l'aide d'un test de Mantel-Haenzel a montré une différence statistiquement significative entre les courbes des deux groupes dans la population en ITT ($p = 0,0014$), ce qui indique un retard significatif de l'évolution vers le cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du porfimère sodique a été étudiée chez 12 patients présentant un cancer endobronchique, ainsi que chez 23 sujets sains (11 hommes et 12 femmes), ayant tous reçu 2 mg/kg de porfimère sodique par injection intraveineuse lente. Des échantillons de plasma ont été prélevés jusqu'à 56 jours (patients) ou 36 jours (volontaires) après l'injection.

Chez les patients, le pic moyen de concentration plasmatique (C_{max}) était de 79,6 µg/ml (coefficient de variation CV : 61 %, valeurs extrêmes : 39-222), alors qu'il était de 40 µg/ml chez les volontaires sains et que l' ASC_{inf} était de 2400 µg/ml..

Distribution

La liaison *in vitro* de porfimère sodique aux protéines sériques humaines est d'environ 90 % et est indépendante de la concentration entre 20 et 100 µg/ml.

Élimination

Le porfimère sodique est éliminé lentement de l'organisme, avec une clairance totale moyenne CL_T de 0,859 ml/h/kg (CV : 53 %).

L'élimination sérique était bi-exponentielle, avec une lente phase de distribution et une très longue phase d'élimination commençant environ 24 heures après l'injection. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) était de 21,5 jours (CV : 26 %, valeurs extrêmes : 264-672) chez les patients et de 17 jours chez les volontaires sains.

Populations spécifiques

L'impact de l'insuffisance rénale ou hépatique sur l'exposition au porfimère sodique n'a pas été évalué (voir sections 4.2, 4.3 et 4.4).

Le sexe n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques sauf le $t_{\max}$ qui est d'environ 1,5 heures chez les femmes et de 0,17 heures chez les hommes. Au moment prévu pour la photoactivation, soit 40 à 50 heures après l'injection, les profils pharmacocinétiques du porfimère sodique chez les hommes et chez les femmes étaient comparables.

5.3 Données de sécurité précliniques

Le porfimère sodique ne s'est pas révélé mutagène lors des tests classiques de génotoxicité en l'absence de lumière. Avec photoactivation, le porfimère sodique s'est révélé mutagène avec certains tests *in vitro*.

Les études de toxicologie sur la reproduction ont été insuffisantes pour étayer l'innocuité du porfimère sodique au cours de la grossesse, car aucune photoactivation n'a été utilisée. Au cours de ces études, on a observé une toxicité fœtale, mais aucune tératogénicité, chez les rats et les lapins seulement aux doses intraveineuses évaluées (supérieures ou égales à 4 mg/kg) et à une fréquence plus élevée (journalière) par rapport à l'utilisation clinique.

Les études précliniques montrent que les composants du porfimère sodique sont principalement excrétés par les selles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans le paragraphe 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre : 3 ans

Après reconstitution : Utiliser immédiatement (dans les 3 heures).

Après reconstitution, PhotoBarr doit être utilisé immédiatement (dans les 3 heures) et protégé de la lumière. La stabilité chimique et physique de travail a été démontrée pour 3 heures à 23 °C. D'un point de vue bactériologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps de conservation observé avant utilisation est de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte et le flacon après la mention EXP.

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, se reporter à la section 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

75 mg de poudre dans un flacon (verre de type I, d'une capacité de 40 ml) muni d'un bouchon butyle gris.

Taille du conditionnement : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Le flacon de PhotoBarr 75 mg doit être reconstitué avec une solution injectable de 31,8 ml de glucose à 5 %, ce qui conduit à une concentration finale de porfimère sodique de 2,5 mg/ml dans la solution destinée à l'injection.

Ne pas utiliser d'autres solvants. Ne pas mélanger PhotoBarr avec d'autres médicaments dans la même solution. Reconstituer un nombre suffisant de flacons de PhotoBarr pour administrer au patient une dose de 2 mg/kg. Pour la plupart des patients (jusqu'à 75 kg) deux flacons de PhotoBarr 75 mg suffisent. Un flacon de PhotoBarr 15 mg sera nécessaire pour traiter 7,5 kg supplémentaires de poids corporel.

Exposition au produit et élimination

La surface sur laquelle PhotoBar aurait été renversé doit être nettoyée à l'aide d'un chiffon humide. Tout contact avec la peau et les yeux doit être évité en raison des réactions potentielles de photosensibilité suite à une exposition à la lumière ; il est recommandé d'utiliser des gants en caoutchouc et des lunettes de protection lors de la manipulation du produit.

PhotoBarr est seulement à usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Exposition accidentelle

PhotoBarr n'est ni un irritant oculaire primaire, ni un irritant dermique primaire. Toutefois, compte tenu de sa capacité à induire une photosensibilité, PhotoBarr peut être irritant pour les yeux et/ou la peau en présence de lumière vive. Il est important d'éviter tout contact avec les yeux et la peau au cours de la préparation et/ou de l'administration du produit. De même qu'en cas de surdosage thérapeutique, une personne exposée accidentellement au produit doit être protégée de toute source de lumière vive.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/272/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 mars 2004

Date de dernier renouvellement : 4 mars 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Une information détaillée sur ce produit est disponible sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) à l'adresse : <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
France

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2)

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

La MAH agréera les détails du matériel éducatif auprès des autorités nationales compétentes pour s'assurer que tous les professionnels de santé qui envisagent de prescrire ou d'utiliser PhotoBarr disposeront des éléments suivants :

- Guide du prescripteur
- Kit de diapositives du prescripteur
- Guide destiné aux professionnels de santé pour l'administration et la surveillance
- Carte d'alerte du patient
- Guide du patient

Les *éléments essentiels* suivants doivent être inclus dans le matériel éducatif :

Guide du prescripteur et kit de diapositives du prescripteur

- Les outils éducatifs sont conçus pour aider les médecins à optimiser le rapport bénéfice-risque d'un traitement avec le porfimère.
- Les patients NE DOIVENT PAS être traités avec le porfimère si :
 - o ils ont une atteinte hépatique sévère
 - o ils sont porteurs de fistules trachéales ou broncho-œsophagiennes
 - o ils présentent possiblement des érosions des gros vaisseaux.
- Il faut faire preuve de prudence si les patients présentent une atteinte hépatique modérée,
- Avant de commencer le traitement
 - o Le type de peau du patient doit être étudié,
 - o Les patients doivent être informés de la demi-vie prolongée du porfimère et du fait que le produit est activé par la lumière,
 - o Les patients doivent éviter de s'exposer à la lumière pendant les 60 à 90 jours qui suivent l'administration.
 - o Tous les patients doivent savoir que les écrans anti-UV sont inefficaces et n'arrêtent pas la lumière visible qui active le porfimère,
 - o Les patients doivent connaître les facteurs de risque potentiels (phototype cutané et altération de la fonction hépatique),
 - o Les patients doivent savoir qu'ils doivent consulter un médecin si des signes ou symptômes suggérant une photosensibilité apparaissent pendant ou après un traitement avec le porfimère.

Guide destiné aux professionnels de santé pour l'administration et la surveillance

- Il est important de suivre exactement les étapes correctes pour la reconstitution et l'administration du porfimère.
- Il est important de disposer d'une dose de lumière appropriée et que le laser soit réglé de façon appropriée.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.
- Les professionnels de santé doivent savoir que des effets indésirables sont susceptibles d'apparaître pendant ou peu de temps après le traitement et ils doivent savoir comment les traiter.
- Les patients doivent être avertis de la possibilité d'effets indésirables à long terme, notamment la photosensibilité, et ils doivent savoir qu'il faut consulter si ces effets apparaissent.
- Notez le phototype du patient et la date de l'injection sur la carte d'alerte du patient.

Carte d'alerte du patient

- Cette carte doit être montrée à tout médecin traitant le patient.
- Cette carte indique que PhotoBarr
 - o reste dans votre organisme pendant 60 à 90 jours après l'injection,
 - o est activé par la lumière visible.
 - o Il y a une augmentation du risque de photosensibilité (sensibilité à la lumière),
 - o La peau exposée à la lumière deviendra rouge et provoquera une gêne dans la plupart des cas mais des cas de photosensibilité plus sévère sont possibles,
 - o Les écrans solaires disponibles sur le marché ne sont pas efficaces pour éviter la sensibilité provoquée par la lumière,
 - o La photosensibilité ne peut être prévenue qu'en évitant l'exposition au soleil pendant 90 jours après avoir reçu l'injection de PhotoBarr
- Vous ne devez pas être traité avec PhotoBarr si vous avez une maladie de foie grave (par exemple, une cirrhose).
- Le type de votre peau (phototype) doit être évalué,
- Il y a sur la carte un espace permettant au médecin d'indiquer le phototype et la date de l'injection.

Guide du patient

- Présentation rapide et introduction sur l'œsophage de Barrett et la dysplasie de haut grade.
- Qu'est-ce que la thérapie photodynamique ?
- Les patients doivent informer leur médecin **avant** le début du traitement s'ils souffrent d'une maladie hépatique sévère,
- PhotoBarr :
 - o reste dans votre organisme pendant 60 à 90 jours après l'injection,
 - o est activé par la lumière visible.
 - o Il y a une augmentation du risque de photosensibilité (sensibilité à la lumière),
 - o La peau exposée à la lumière deviendra rouge et provoquera une gêne dans la plupart des cas mais des cas de photosensibilité plus sévère sont possibles,
 - o Les écrans solaires disponibles sur le marché ne sont pas efficaces pour éviter la sensibilité provoquée par la lumière,
- La photosensibilité ne peut être prévenue qu'en évitant l'exposition au soleil pendant 90 jours après avoir reçu l'injection de PhotoBarr
- Il est important que les patients informent leur médecin s'ils ont été exposés à la lumière du soleil après avoir reçu un traitement avec PhotoBarr.
- Il existe un certain nombre d'effets indésirables potentiels sur lesquels les patients doivent être informés.

- **AUTRES MALADIES**

Plan de gestion du risque

La MAH s'engage à effectuer des études supplémentaires et à mettre en place un programme de pharmacovigilance détaillé, tel que convenu dans la version 2 du Plan de gestion du risque (RMP – *Risk Management Plan*) présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans les mises à jour ultérieures du RMP acceptées par le CHMP.

Conformément aux lignes directrices du CHMP sur les Systèmes de gestion du risque concernant les médicaments destinés à une utilisation en médecine humaine, les versions mises à jour du RMP doivent être envoyées en même temps que la prochaine mise à jour du Rapport périodique de tolérance (PSUR).

De plus, un RMP mis à jour doit être soumis :

- Quand de nouvelles informations susceptibles d'avoir un impact sur les spécifications actuelles de la tolérance, le programme de pharmacovigilance ou les activités de réduction du risque, sont disponibles.
- Dans les 60 jours qui suivent un jalon important (pharmacovigilance ou minimisation du risque)
- À la demande de l'EMA.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton – 15 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PhotoBarr 15 mg poudre pour solution injectable
Porfimère sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 15 mg de porfimère sodique. Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 2,5 mg de porfimère sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.
Après reconstitution, protéger le produit de la lumière et utiliser dans les 3 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A

LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/272/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon 15 mg - 7 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PhotoBarr 15 mg poudre pour solution injectable
Porfimère sodique
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant emploi.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

15 mg

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton – 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PhotoBarr 75 mg poudre pour solution injectable
Porfimère sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 75 mg de porfimère sodique.
Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 2,5 mg de porfimère sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable. 1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.
Après reconstitution, protéger le produit de la lumière et utiliser dans les 3 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/272/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon 75 mg - 40 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PhotoBarr 75 mg poudre pour solution injectable
Porfimère sodique
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant emploi.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

75 mg

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B.NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

PhotoBarr 15 mg poudre pour solution injectable Porfimère sodique

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que PhotoBarr et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PhotoBarr
3. Comment utiliser PhotoBarr
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver PhotoBarr
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE PHOTOBARR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

PhotoBarr est un médicament activé par la lumière, utilisé en thérapie photodynamique (PDT) en association avec une lumière laser rouge ne brûlant pas. La PDT cible spécifiquement les cellules anormales et les détruit.

PhotoBarr est utilisé pour l'ablation de la dysplasie de haut grade (cellules présentant des altérations atypiques susceptibles d'augmenter le risque de cancer) chez les patients présentant un œsophage de Barrett (rétrécissement de l'œsophage).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER PHOTOBARR

N'utilisez jamais PhotoBarr

- si vous êtes allergique (hypersensible) au porfimère sodique, à d'autres porphyrines ou à l'un des composants de PhotoBarr (mentionnés dans la Section 6, « Que contient PhotoBarr »)
- si vous présentez une porphyrie
- si vous présentez une communication (fistule) entre l'œsophage et les voies aériennes
- si vous présentez des varices des veines œsophagiennes ou d'érosion de gros vaisseaux sanguins
- si vous présentez des ulcères de l'œsophage
- si vous présentez des troubles hépatiques ou rénaux sévères

Faites attention avec PhotoBarr

Prévenez votre médecin si l'un des éléments cités ci-dessous vous concerne :

- vous prenez d'autres médicaments (voir ci-dessous)

- vous avez une atteinte du foie ou des reins
- vous avez des antécédents familiaux de cataracte
- vous avez 75 ans ou plus
- vous avez actuellement ou avez eu une maladie cardiaque ou pulmonaire

PhotoBarr ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, compte tenu d'une absence d'expérience.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. D'autres médicaments pourraient augmenter le risque de photosensibilité, comme par exemple les antibiotiques ou les traitements antidiabétiques.

Utilisation de PhotoBarr avec l'alimentation et boisson

L'application de lumière laser va provoquer des difficultés à avaler (douleur, nausées, vomissements). Vous devez donc consommer seulement des aliments liquides pendant quelques jours (dans certains cas, pouvant aller jusqu'à 4 semaines).

S'il vous devient impossible de manger ou de boire, ou si les vomissements ne cessent pas, consultez votre médecin.

Grossesse et allaitement

PhotoBarr ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate au cours du traitement par PhotoBarr et pendant les 90 jours qui suivent l'administration du traitement.

Vous devez arrêter d'allaiter avant d'utiliser PhotoBarr.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Au cours du traitement par la lumière, il est possible que vous receviez un sédatif. Dans ce cas, vous devriez éviter toute activité requérant votre attention ou votre concentration, telle que conduire un véhicule ou utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER PHOTOBARR

Quel est le principe de la thérapie photodynamique (PDT) ?

Une cure de PDT comprend une injection de PhotoBarr plus une ou deux applications de lumière laser. Afin d'augmenter votre taux de réponse, il se peut que vous receviez jusqu'à trois cures de PDT, à des intervalles d'au moins 90 jours.

Injection de PhotoBarr : vous allez recevoir une injection intraveineuse de PhotoBarr (2 mg par kg de poids corporel), 40 à 50 heures avant le traitement par une lumière laser. La solution brun rouge est injectée lentement, sur 3 à 5 minutes, dans une veine.

Traitement par lumière laser : votre médecin appliquera la lumière laser rouge (le laser utilisé ne brûle pas) au niveau de la zone incriminée à l'aide d'un endoscope (appareil utilisé pour voir l'intérieur de certaines parties du corps). Il est possible que vous receviez un deuxième traitement par la lumière laser 96 à 120 heures après l'injection initiale de PhotoBarr.

On vous administrera un sédatif ainsi qu'un anesthésique local afin de réduire la gêne que vous pourriez ressentir.

Si vous manquez le traitement par lumière laser

Le médicament et la lumière laser sont tous deux nécessaires pour l'efficacité du traitement. Si vous réalisez que vous avez oublié le rendez-vous pour le traitement laser, contactez votre médecin immédiatement. Le médecin décidera de la conduite à tenir pour le traitement.

Comment éviter une réaction de photosensibilité

Les réactions de photosensibilité sont des effets secondaires très fréquents de PhotoBarr (ils touchent plus de 2 utilisateurs sur 3). Ces réactions se présentent principalement sous la forme de réactions cutanées de type coups de soleil, de rougeurs légères au niveau de la zone exposée, généralement le visage et les mains. Pendant les **90 jours** qui suivent l'injection de PhotoBarr, vous devez prendre des précautions afin d'éviter toute exposition des yeux et de la peau à la lumière. Si vous souffrez de troubles hépatiques, cette période peut être plus longue.

PhotoBarr étant activé par la composante rouge de la lumière, les écrans solaires qui protègent contre les UV (ultraviolets) ne protègent pas contre les réactions photosensibles.

Lumière directe du soleil :

Avant de recevoir votre injection de PhotoBarr, assurez-vous que vous disposez de zones d'ombre ainsi que de rideaux dans votre logement afin de vous protéger de la lumière directe du soleil. Si vous devez sortir pendant les heures du jour (même par temps couvert ou pendant les trajets en véhicule), vous devez prendre les précautions suivantes :

- couvrez votre peau au maximum en portant un T-shirt/pull à manches longues, un pantalon, des chaussettes, des chaussures, des gants et un chapeau à bords larges.
- protégez vos yeux avec des lunettes de soleil foncées.
- pensez à emporter vos vêtements et vos lunettes de protection avec vous lors de votre rendez-vous, car vous serez photosensible après l'injection.

Lumière artificielle :

Évitez toute exposition directe à des lumières artificielles vives, notamment aux lampes des cabinets dentaires, des blocs opératoires, la proximité d'ampoules sans abat-jour ou les lumières des néons.

Cependant, afin d'accélérer le processus naturel d'inactivation du médicament dans votre corps, il convient d'exposer votre peau à un niveau normal de lumière artificielle. Vous n'avez pas besoin de rester dans une pièce sombre.

Test de photosensibilité

Environ 90 jours après l'injection de PhotoBarr, vous devez tester la photosensibilité de votre peau comme suit :

Découpez un trou d'environ 5 cm dans un sac en papier puis placez-le sur votre main ou votre coude (ne le placez pas sur votre visage).

Exposez une petite partie de peau à la lumière du soleil pendant 10 minutes.

Regardez si des rougeurs, un gonflement ou des cloques apparaissent au bout d'une journée.

- si vous ne constatez pas de changements au niveau de la zone exposée, vous pouvez progressivement reprendre vos activités extérieures normales, en limitant l'exposition au soleil aux environs de midi.

- si l'un de ces signes apparaît, continuez à vous protéger de la lumière vive pendant encore 2 semaines, puis renouvelez le test de photosensibilité.

Si vous partez en vacances dans une région plus ensoleillée, pensez à refaire le test de photosensibilité, notamment si certaines parties de votre peau n'ont pas été exposées à la lumière du soleil depuis le traitement par PhotoBarr.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, PhotoBarr est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Tous les patients recevant PhotoBarr seront photosensibles (sensibles à la lumière) et doivent observer certaines précautions pour éviter la lumière directe du soleil et les lumières intérieures vives (voir ci-dessus « Comment éviter une réaction de photosensibilité »).

Prévenez votre médecin **immédiatement** :

- si vous notez un changement dans votre vue. Vous devez consulter votre ophtalmologiste.
- si vous ne pouvez pas avaler du tout ou si vous souffrez de vomissements répétés.

Les effets indésirables qui surviennent avec une certaine fréquence sont définis ainsi:

Très fréquents :	surviennent chez plus d'un utilisateur sur 10
Fréquents :	surviennent chez 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquents :	surviennent chez 1 à 10 utilisateurs sur 1000
Rares :	surviennent chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rares :	surviennent chez 1 à 10 utilisateurs sur 100
Inconnus :	Leur fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

Effets indésirables très fréquents

- fièvre
- réaction de photosensibilité (voir section 3)
- vomissements, nausées
- rétrécissement de l'œsophage, difficulté à avaler pouvant provoquer une douleur,
- constipation, déshydratation

Effets indésirables fréquents

- douleurs dans le dos, les bras et les jambes, douleur due au traitement
- nervosité, picotements, troubles du sommeil.
- raideur abdominale, présence de sang lors des vomissements, selles noires et goudronneuses,
- douleur abdominale, troubles au niveau de l'œsophage, tels qu'un ulcère, une irritation, une sensation de constriction,
- selles liquides ou selles noires, maux de gorge, hoquet, éructation.
- épanchement pleural, douleur thoracique, tachycardie, essoufflement, tremblements provoqués par une fièvre élevée, frissons,
- perte de poids, perte de l'appétit, sensation de fatigue, perte du goût.
- ulcère cutané, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, changement de coloration de la peau, égratignure, cicatrice, tissu anormal, nodule cutané, présence de très petits kystes, peau sèche et fragile.

Effets indésirables rares

- difficulté à respirer, baisse de l'oxygénation, suffocation, congestion des voies respiratoires, liquide dans les voies respiratoires, essoufflement au cours d'une activité physique, respiration sifflante, sinusite, toux productive, présence de sang dans la toux, congestion nasale
- infection des poumons, infection des sinus,
- douleur thoracique ou crise cardiaque, hypertension ou hypotension, gêne thoracique
- analyses de sang anormales, notamment : augmentation du nombre de globules blancs, manque de potassium, tests sanguins anormaux
- saignement, pertes sanguines, tendance accrue aux echymoses (bleus)
- développement mammaire chez l'homme, incapacité à uriner, intolérance à la chaleur, sueurs froides, sueurs nocturnes.
- gonflement généralisé, douleur généralisée, douleur thoracique musculo-squelettique, trouble articulaire, inflammation des talons,
- tremblements, agitation, vertige, sensations d'engourdissements des membres ou fourmillements, bouffées de chaleur, faiblesse, malaise
- surdité, accouphènes, gonflement des yeux, douleurs oculaires
- éruption cutanée, érythème (rougeur) au site d'injection, onychomycose, infection cutanée, cloque, démangeaisons, cicatrices chéloïdes, douleur cicatricielle, croûte, lentigo, croissance anormale de la pilosité

Effets indésirables de fréquence inconnue

- Infection pulmonaire
- Diminution du nombre de globules rouges dans votre sang
- cataracte
- lésion dans l'intestin, communication anormale entre les voies aériennes et les voies digestives
- réaction allergique
- caillots sanguins dans vos vaisseaux, blocages des artères, inflammation d'une veine

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER PHOTOBARR

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser PhotoBarr après la date de péremption figurant sur la boîte et le flacon après la mention EXP.

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Après reconstitution, la solution PhotoBarr doit être protégée de la lumière et utilisée immédiatement (dans les 3 heures). La stabilité chimique et physique de travail a été démontrée pour 3 heures à 23 °C. D'un point de vue bactériologique, le produit doit être utilisé

immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps de conservation observé avant utilisation est de la responsabilité de l'utilisateur.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient PhotoBarr

- La substance active est le porfimère sodique. Chaque flacon contient 15 mg de porfimère sodique. Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 2,5 mg de porfimère sodique.
- Les autres composants sont l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

A quoi ressemble PhotoBarr et contenu de l'emballage extérieur

PhotoBarr est une poudre brun rouge pour solution injectable.

Un flacon à usage unique seulement par boîte.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Des informations détaillées concernant ce produit sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

PhotoBarr 75 mg poudre pour solution injectable Porfimère sodique

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que PhotoBarr et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PhotoBarr
3. Comment utiliser PhotoBarr
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver PhotoBarr
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE PHOTOBARR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

PhotoBarr est un médicament activé par la lumière, utilisé dans la thérapie photodynamique (PDT) en association avec une lumière laser rouge. La PDT cible spécifiquement les cellules anormales et les détruit.

PhotoBarr est utilisé pour l'ablation de la dysplasie de haut grade (cellules présentant des altérations atypiques susceptibles d'augmenter le risque de cancer) chez les patients présentant un œsophage de Barrett.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER PHOTOBARR

N'utilisez jamais PhotoBarr

- si vous êtes allergique (hypersensible) au porfimère sodique, à d'autres porphyrines ou à l'un des composants de PhotoBarr (mentionnés dans la Section 6, « Que contient PhotoBarr »)
- si vous présentez une porphyrie
- si vous présentez une communication (fistule) entre l'œsophage et les voies aériennes
- si vous présentez des varices des veines œsophagiennes ou d'érosion de gros vaisseaux sanguins
- si vous présentez des ulcères de l'œsophage
- si vous présentez des troubles hépatiques ou rénaux sévères

Faites attention avec PhotoBarr

Prévenez votre médecin si l'un des éléments cités ci-dessous vous concerne :

- vous prenez d'autres médicaments
- vous avez des troubles du foie ou des reins
- vous avez des antécédents familiaux de cataracte
- vous avez 75 ans ou plus
- vous avez actuellement ou avez eu une maladie cardiaque ou pulmonaire

PhotoBarr ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, compte tenu d'une absence d'expérience.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. D'autres médicaments pourraient augmenter le risque de photosensibilité, comme par exemple les antibiotiques et/ou les traitements destinés aux diabétiques.

Utilisation de PhotoBarr avec l'alimentation et boisson

L'application de lumière laser va provoquer des difficultés à avaler (douleur, nausées, vomissements). Vous devez donc consommer seulement des aliments liquides pendant quelques jours (dans certains cas, pouvant aller jusqu'à 4 semaines).

S'il vous devient impossible de manger ou de boire, ou si les vomissements ne cessent pas, consultez votre médecin.

Grossesse et allaitement

PhotoBarr ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate au cours du traitement par PhotoBarr et pendant les 90 jours qui suivent l'administration du traitement.

Vous devez arrêter d'allaiter avant d'utiliser PhotoBarr.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Au cours du traitement par la lumière, il est possible que vous receviez un sédatif. Dans ce cas, vous devriez éviter toute activité requérant votre attention ou votre concentration, telles que conduire un véhicule ou utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER PHOTOBARR

Quel est le principe de la thérapie photodynamique (PDT) ?

Une cure de PDT comprend une injection de PhotoBarr plus une ou deux applications de lumière laser. Afin d'augmenter votre taux de réponse, il se peut que vous receviez jusqu'à trois cures de PDT, à des intervalles d'au moins 90 jours.

Injection de PhotoBarr : vous allez recevoir une injection intraveineuse de PhotoBarr (2 mg par kg de poids corporel), 40 à 50 heures avant le traitement par lumière laser. La solution brun rouge est injectée lentement, sur 3 à 5 minutes, dans une veine.

Traitement par lumière laser : votre médecin appliquera la lumière laser rouge (le laser utilisé ne brûle pas) au niveau de la zone incriminée à l'aide d'un endoscope (appareil utilisé pour voir l'intérieur de certaines parties du corps). Il est possible que vous receviez un deuxième traitement par la lumière laser 96 à 120 heures après l'injection initiale de PhotoBarr. On vous administrera un sédatif ainsi qu'un anesthésique local afin de réduire la gêne que vous pourriez ressentir.

Si vous manquez le traitement par lumière laser

Le médicament et la lumière laser sont tous deux nécessaires pour l'efficacité du traitement. Si vous réalisez que vous avez oublié le rendez-vous pour le traitement laser, contactez votre médecin immédiatement. Le médecin décidera de la conduite à tenir pour le traitement.

Comment éviter une réaction de photosensibilité

Les réactions de photosensibilité sont des effets secondaires très fréquents de PhotoBarr (ils touchent plus de 2 utilisateurs sur 3). Ces réactions se présentent principalement sous la forme de réactions cutanées de type coups de soleil, de rougeurs légères au niveau de la zone exposée, généralement le visage et les mains. Pendant les **90 jours** qui suivent l'injection de PhotoBarr, vous devez prendre des précautions afin d'éviter toute exposition des yeux et de la peau à la lumière. Si vous souffrez de troubles hépatiques, cette période peut être plus longue.

PhotoBarr étant activé par le composant rouge de la lumière, les écrans solaires qui protègent contre les UV (ultraviolets) ne protègent pas contre les réactions photosensibles.

Lumière directe du soleil :

Avant de recevoir votre injection de PhotoBarr, assurez-vous que vous disposez de zones d'ombre ainsi que de rideaux dans votre logement afin de vous protéger de la lumière directe du soleil. Si vous devez sortir pendant les heures du jour (même par temps couvert ou pendant les trajets en véhicule), vous devez prendre les précautions suivantes :

- couvrez votre peau au maximum en portant un T-shirt/pull à manches longues, un pantalon, des chaussettes, des chaussures, des gants et un chapeau à bords larges.
- protégez vos yeux avec des lunettes de soleil foncées.
- pensez à emporter vos vêtements et vos lunettes de protection avec vous lors de votre rendez-vous, car vous serez photosensible après l'injection.

Lumière artificielle :

Évitez toute exposition directe à des lumières artificielles vives, notamment aux lampes des cabinets dentaires, des blocs opératoires, la proximité d'ampoules sans abat-jour ou les lumières des néons.

Cependant, afin d'accélérer le processus naturel d'inactivation du médicament dans votre corps, il convient d'exposer votre peau à un niveau normal de lumière artificielle. Vous n'avez pas besoin de rester dans une pièce sombre.

Test de photosensibilité

Environ 90 jours après l'injection de PhotoBarr, vous devez tester la photosensibilité de votre peau comme suit :

Découpez un trou d'environ 5 cm dans un sac en papier puis placez-le sur votre main ou votre coude (ne le placez pas sur votre visage).

Exposez une petite partie de peau à la lumière du soleil pendant 10 minutes.

Regardez si des rougeurs, un gonflement ou des cloques apparaissent au bout d'une journée.

- si vous ne constatez pas de changements au niveau de la zone exposée, vous pouvez progressivement reprendre vos activités extérieures normales, en limitant l'exposition au soleil aux environs de midi.
- si l'un de ces signes apparaît, continuez à vous protéger de la lumière vive pendant encore 2 semaines, puis renouvelez le test de photosensibilité.

Si vous partez en vacances dans une région plus ensoleillée, pensez à refaire le test de photosensibilité, notamment si certaines parties de votre peau n'ont pas été exposées à la lumière du soleil depuis le traitement par PhotoBarr.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, PhotoBarr est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Tous les patients recevant PhotoBarr seront photosensibles (sensibles à la lumière) et doivent observer certaines précautions pour éviter la lumière directe du soleil et les lumières intérieures vives (voir ci-dessus « Comment éviter une réaction de photosensibilité »).

Prévenez votre médecin **immédiatement** :

- si vous notez un changement dans votre vue. Vous devez consulter votre ophtalmologiste.
- si vous ne pouvez pas avaler du tout ou si vous souffrez de vomissements répétés.

Les effets indésirables qui surviennent avec une certaine fréquence sont définis ainsi:

Très fréquents :	surviennent chez plus d'un utilisateur sur 10
Fréquents :	surviennent chez 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquents :	surviennent chez 1 à 10 utilisateurs sur 1000
Rares :	surviennent chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rares :	surviennent chez 1 à 10 utilisateurs sur 100
Inconnus :	Leur fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

Effets indésirables très fréquents

- fièvre
- réaction de photosensibilité (voir section 3)
- vomissements, nausées
- rétrécissement de l'œsophage, difficulté à avaler pouvant provoquer une douleur,
- constipation, déshydratation

Effets indésirables fréquents

- douleurs dans le dos, les bras et les jambes, douleur due au traitement
- nervosité, picotements, troubles du sommeil.
- raideur abdominale, présence de sang lors des vomissements, selles noires et groudronneuses,
- douleur abdominale, troubles au niveau de l'œsophage, tels qu'un ulcère, une irritation, une sensation de constriction,
- selles liquides ou selles noires, maux de gorge, hoquet, éructation.
- épanchement pleural, douleur thoracique, tachycardie, essoufflement, tremblements provoqués par une fièvre élevée, frissons,
- perte de poids, perte de l'appétit, sensation de fatigue, perte du goût.

- ulcère cutané, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, changement de coloration de la peau, égratignure, cicatrice, tissu anormal, nodule cutané, présence de très petits kystes, peau sèche et fragile.

Effets indésirables rares

- difficulté à respirer, baisse de l'oxygénation, suffocation, congestion des voies respiratoires, liquide dans les voies respiratoires, essoufflement au cours d'une activité physique, respiration sifflante, sinusite, toux productive, présence de sang dans la toux, congestion nasale
- infection des poumons, infection des sinus,
- douleur thoracique ou crise cardiaque, hypertension ou hypotension, gêne thoracique
- analyses de sang anormales, notamment : augmentation du nombre de globules blancs, manque de potassium, tests sanguins anormaux
- saignement, pertes sanguines, tendance accrue aux echymoses (bleus)
- développement mammaire chez l'homme, incapacité à uriner, intolérance à la chaleur, sueurs froides, sueurs nocturnes.
- gonflement généralisé, douleur généralisée, douleur thoracique musculo-squelettique, traideur articulaire, inflammation des talons,
- tremblements, agitation, vertige, sensations d'engourdissements des membres ou fourmillements, bouffées de chaleur, faiblesse, malaise
- surdité, accouphènes, gonflement des yeux, douleurs oculaires
- éruption cutanée, érythème (rougeur) au site d'injection, onychomycose, infection cutanée, cloque, démangeaisons, cicatrices chéloïdes, douleur cicatricielle, croûte, lentigo, croissance anormale de la pilosité

Effets indésirables de fréquence inconnue

- Infection pulmonaire
- Diminution du nombre de globules rouges dans votre sang
- cataracte
- lésion dans l'intestin, communication anormale entre les voies aériennes et les voies digestives
- réaction allergique
- caillots sanguins dans vos vaisseaux, blocages des artères, inflammation d'une veine

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER PHOTOBARR

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser PhotoBarr après la date de péremption figurant sur la boîte et le flacon après la mention EXP.

Après reconstitution, la solution PhotoBarr doit être protégée de la lumière et utilisée immédiatement (dans les 3 heures). La stabilité chimique et physique de travail a été démontrée pour 3 heures à 23 °C. D'un point de vue bactériologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps de conservation observé avant utilisation est de la responsabilité de l'utilisateur.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient PhotoBarr

- La substance active est le porfimère sodique. Chaque flacon contient 75 mg de porfimère sodique.
- Les autres composants sont l'acide chlorhydrique et (ou) l'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

A quoi ressemble PhotoBarr et contenu de l'emballage extérieur

PhotoBarr est une poudre brun rouge pour solution injectable.

Un flacon à usage unique seulement par boîte.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Des informations détaillées concernant ce produit sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.