

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

PhotoBarr 15 mg por oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg porfimer-nátrium injekciós üvegenként. Feloldás után minden milliliter oldat 2,5 mg porfimer-nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Sötétvörös vagy vörösesbarna színű liofilizált por vagy pasztilla

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A PhotoBarr-al végzett fotodinamikus terápiát (PDT) a súlyos diszplázia (HGD) eltávolítására alkalmazzák a Barrett-oesophagus (BO) betegségben szenvedőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A PhotoBarr-ral végzett fotodinamikus terápia kizárólag az endoszkópos lézertechnika terén jártas orvos által vagy felügyelete mellett végezhető. A gyógyszert csak akkor szabad alkalmazni, ha azonnal rendelkezésre áll megfelelő felszerelés és az anaphylaxia értékelésében és kezelésében jártas személyzet.

Gyógyszeradagolás

Az ajánlott PhotoBarr adag testsúlykilogrammonként 2 mg/kg.

A feloldott PhotoBarr oldat (ml) = $\frac{\text{a beteg testtömege (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{a beteg testtömege}$

Feloldása után a PhotoBarr a sötétvöröstől a vöröses barnáig terjedő színű, opálos oldat.

Csak a részecskéket nem tartalmazó, és minőségromlás látható jeleit nem mutató oldatot szabad felhasználni.

A PhotoBarr-ral végzett fotodinamikus kezelés kétlépcsős eljárás, amely a gyógyszerkészítmény és a fény együttes alkalmazásán alapul. Ennek megfelelően egy PDT kúra egy injekció beadásából és egy vagy két fénykezelésből áll.

A HGD tartóssága esetén további (maximum három) kezelések végezhetők (de közöttük legalább 90 napnak kell eltelnie) a válaszadási arány növelése érdekében. Ennél azonban mérlegelni kell a fokozott strictura-képződést (lásd a 4.8 és az 5.1 pontot).

A rák progressziója összefüggést mutatott az alkalmazott PDT kezelések számával. Az egy PDT kezelésben részesült betegek esetében nagyobb volt a rák kialakulásának kockázata, mint a két vagy három PDT kezelést kapott betegeknél (50% vs. 39%, illetve 11%)

Alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A beadást megelőző feloldással kapcsolatos utasításokat, lásd a 6.6 pontban.

A kezelőorvost ki kell képezni a PDT alkalmazására. A PDT első lépése, a PhotoBarr intravénás lassú befecskendezése. A terápia második lépése a lézeres besugárzás 40-50 órával a PhotoBarr injekció befecskendezését követően. 96-120 órával a befecskendezést követően a betegek esetleg egy második lézeres kezelést is kaphatnak.

A PhotoBarr-t egyetlen, lassan (3-5 perc) beadott intravénás injekció formájában kell beadni. Ha véletlenül paravénásan kerül beadásra, akkor az paravénás szövetkárosodással járhat. Ezért figyelmet kell fordítani az extravasatio elkerülésére a beadás helyén. Ha az extravasatio mégis bekövetkezik, akkor az érintett területet legalább 90 napon át kell óvni a fénytől. Nem ismeretes, hogy előnyrel járna más anyag extravasalis szövetbe juttatása.

Körülbelül 40-50 órával a PhotoBarr beadását követően a fényt egy központosító ballon centrális csatornáján átvezetett száloptikai diffúzorral kell adagolni. A száloptikai/ballon diffúzor kombináció megválasztása a kezelendő oesophagus hosszától függ (1. táblázat).

1. táblázat. Száloptikai diffúzor/ballon kombináció^a

A kezelt Barrett-nyálkahártya hossza (cm)	A száloptikai diffúzor mérete (cm)	A ballon ablakmérete (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a A kezelésre kiválasztott BO szegmens proximális és disztális végén lehetőség szerint legyen néhány milliméternyi normál szövetszél.

Fénydózisok

A fotoaktiválás mértéke az alkalmazott teljes fénydózissal szabályozható. A cél az összes HGD terület és a teljes BO hossz expozíciója és kezelése. A beadott fénydózis mennyisége 130 Joules/diffúzor hossz cm (J/cm) központosító ballon alkalmazásával. A preklinikai vizsgálatok alapján a ballon/diffúzor kombináció esetében elfogadható fényerő tartománya 175 és 270 mW/diffúzor cm.

A fénydózis kiszámításakor az összes száloptikai diffúzor esetében az alábbi fénydozimetriai egyenlet alkalmazandó:

$$\text{Fénydózis (J/cm)} = \frac{\text{a diffúzor kimeneti teljesítménye (W)} \times \text{kezelési idő (sec)}}{\text{Diffúzor hossz (cm)}}$$

A 2. táblázatban szereplő beállításokkal lehet a legrövidebb idő alatt beadni a dózist (fényerő: 270 mW/cm). A második lehetőség (fényerő: 200 mW/cm) azon esetekre vonatkozik, amikor maximum 2,5 W összteljesítményű lézerek állnak rendelkezésre.

2. táblázat Száloptikai kimeneti teljesítmények és előírt kezelési idők
130 J/diffúzor hossz cm a központosító ballon alkalmazásával

A ballon ablakmérete (cm)	Diffúzor hossz (cm)	Fényerő (mW/cm)	Szükséges diffúzor kimeneti teljesítmény ^a (W)	Kezelési idő (sec)	Kezelési idő (min:sec)
3	5	270	1.35	480	8:00
5	7	270 200	1.90 1.40	480 650	8:00 10:50
7	9	270 200	2.44 1.80	480 650	8:00 10:50

^a Mérése úgy történik, hogy a diffúzort bele kell engedni a wattmérőben a küvettába, majd lassan növelni kell a lézer teljesítményét. Megjegyzés: A lézernek a szükséges diffúzor kimeneti teljesítménynek legfeljebb 1,5-szeresét kell teljesítenie. Ennél nagyobb igény esetén ellenőrizni kell a rendszert.

Rövid ($\leq 2,5$ cm) száloptikai diffúzorok használandók a nodulusok 50 J/cm dózis melletti előkezelésére az első lézeradagolás során alkalmazandó rendes ballonos kezelést megelőzően, illetve az "átugrott" területek ismételt kezelésére az első fénykúrát követően. Ennél a kezelésnél a száloptikai diffúzor ballon nélkül használandó, és 400 mW/cm nagyságú fényerő alkalmazandó. A 3. táblázat a 400 mW/cm nagyságú fényerőhöz tartozó száloptikai kimeneti teljesítményeket és kezelési időket tartalmazza.

3. táblázat. Központosító ballon nélkül használandó rövid száloptikai diffúzorok 50 J/diffúzor hossz cm nagyságú dózis adagolásához 400 mW/cm fényerőnél

Diffúzor hossz (cm)	Szükséges diffúzor kimeneti teljesítmény ^a (W)	Kezelési idő (sec)	Kezelési idő (min:sec)
1.0	0.4	125	2:05
1.5	0.6	125	2:05
2.0	0.8	125	2:05
2.5	1.0	125	2:05

^a Mérése úgy történik, hogy a diffúzort bele kell engedni a wattmérőben a küvettába, majd lassan növelni kell a lézer teljesítményét. Megjegyzés: A lézernek a szükséges diffúzor kimeneti teljesítmény maximum 1,5-szeresét kell teljesítenie. Ennél nagyobb igény esetén ellenőrizni kell a rendszert.

Az első fénykezelés

Az első fénykezelés során maximum 7 cm-nyi Barrett-nyálkahártya kezelése történik a megfelelő méretű központosító ballon és száloptikai diffúzor alkalmazásával (1. táblázat). Az első fénykezeléshez kiválasztott szegmensnek lehetőség szerint az összes HGD területet magában kell foglalnia. Emellett az első fénykezeléshez kiválasztott BO szegmens proximális és disztális végén lehetőség szerint legyen néhány milliméternyi normál szövet. A nodulusok előkezelését 50 J/diffúzor hossz cm nagyságú dózis mellett kell végezni közvetlenül a nodulusokhoz helyezett rövid ($\leq 2,5$ cm) száloptikai diffúzorral, amit azután a fentiekben leírt standard ballonos alkalmazás követ.

Ismételt fénykezelés

Rövid ($\leq 2,5$ cm) száloptikai diffúzor és 50 J/diffúzor hossz cm nagyságú dózis mellett egy második fénykezelés is elvégezhető azon az előzetesen már kezelt szegmensen, amely "átugrott" (vagyis nem megfelelő nyálkahártya választ adó) területet mutat (lásd a 3. táblázatot). A kezelési rendet a 4. táblázat foglalja össze. A BO > 7 cm esetén a Barrett-hám fennmaradó, még kezeletlen szakaszát egy legalább 90 nappal később elvégzendő második PDT kúrával kell kezelni.

4. táblázat. Súlyos diszplázia Barrett-oesophagus ≤ 7 cm esetén

Eljárás	Vizsgálati nap	Fényadagoló eszközök	Kezelési cél
A PhotoBarr beadása	1. nap	NA	A szenzibilizátor felvétele
Lézerfény alkalmazása	3. nap	3, 5 vagy 7 cm-es ballon (130 J/cm)	Fotoaktiválás
Lézerfény alkalmazása	5. nap	Rövid ($\leq 2,5$ cm) száloptikai diffúzor (50 J/cm)	Csak az „átugrott” területek kezelése

^aA különálló nodulusok a ballonos kezelést megelőzően 50 J/cm dózisú előkezelést kapnak (rövid diffúzor alkalmazásával).

Minimum 90 nappal az első terápiát követően a betegek egy második PDT kúrát is kaphatnak; maximum 3 (egymástól minimum 90 napra levő) PDT kúra alkalmazható egy korábban már kezelt, de még mindig HGD jeleket mutató szegmensnél, illetve egy új szegmensnél akkor, ha a kiindulási Barrett-szegmens hossza >7 cm volt. Ugyanazon fénykúra alkalmával a reziduális és az addicionális szegmensek egyaránt kezelhetők akkor, ha a ballon/diffúzor kombinációval kezelt szegmensek teljes hossza 7 cm-nél nem nagyobb. Egy korábban már kezelt oesophagealis szegmensnél, amennyiben a gyógyulás nem megfelelő, és/vagy a biopszia szövettani értékelése nem egyértelmű, az újabb PDT kúra további 1-2 hónappal késleltethető.

Különös gondot kell fordítani a PhotoBarr adagjának és/vagy a fénydózisnak a pontosságára, mert akár a gyógyszerkészítmény, akár a fény dózisának a helytelen kiszámítása kisebb hatékonyságú kezeléssel vagy a betegre nézve káros hatásokkal járhat. A PhotoBarr-al végzett fotodinamikus terápia a PDT endoszkópos használatára kiképzett orvosok által és csak az ezen eljáráshoz megfelelően felszerelt létesítményekben alkalmazható.

Speciális betegcsoportok

Gyermekek

A PhotoBarr nem javallott 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságossági és hatékonysági adatok hiánya miatt.

Idős betegek (≥ 65 év felett)

Nincs szükség az adag életkortól függő módosítására.

Vesekárosodás

A vesekárosodás PhotoBarr expozícióra gyakorolt hatását még nem értékelték (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás hatását a porfimer-nátrium kitettségre még nem értékelték (lásd 4.3 és 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb porfirinekkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Porphyria.

Súlyos vese- és/vagy májkárosodás.

Nyelőcső- vagy gyomorvarix, illetve 1 cm-nél nagyobb átmérőjű nyelőcsőfekély.

Tracheo-oesophageális vagy broncho-oesophageális fistula.

A nagyerek feltételezhető erodáltsága, mert masszív, életveszélyes vérzés alakulhat ki.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A PhotoBarr alkalmazásával végzett PDT hatásossága és biztonságossága még nem nyert megerősítést azon betegeknél, akiknél az oesophagectomia ellenjavallott vagy nem alkalmazható. A PhotoBarr-ral végzett fotodinamias terápia tanulmányozása eddig kizárólag olyan betegeknél történt, akiknek semmi olyan súlyos betegségük (pl. előrehaladott állapotú pangásos szívelégtelenség vagy súlyos tüdőbetegség) nincs, amely ronthatna a betegek sebészeti beavatkozásra való alkalmasságán.

A klinikai kísérletek során a PhotoBarr PDT tesztelése csak olyan betegek esetében történt, akiknél addig nem alkalmaztak nyálkahártya ablatív terápiát. Az egyéb helyi nyálkahártya ablatív terápiával sikertelenül kezelt betegek esetében nem került kiértékelésre a biztonságosság és a hatásosság.

Idősek

A 75 évesnél idősebb betegeknél nagyobb lehet a kockázata az olyan légzőszervi mellékhatásoknak, mint a mellhártyaizgadmány vagy a nehézlégzés.

Tüdő és szívbetegségek

Az aktuálisan vagy korábban valamilyen tüdő- vagy szívbetegségben szenvedő betegek kezelését körültekintéssel kell végezni. Ezeknél a betegeknél nagyobb lehet a kockázata az olyan szív- és tüdő-mellékhatások kialakulásának, mint a szívritmus-zavarok, angina pectoris, nehézlégzés, köhögés, mellhártyaizgadmány, pharyngitis, atelectasia és a kiszáradás (lásd még a 4.8 pontot).

Fényérzékenység

A PhotoBarr kezelésben részesülő valamennyi beteg fényérzékenyebbé válik, és ügyelnie kell arra, hogy se a bőrét, se a szemét ne érje közvetlen napfény vagy erős beltéri megvilágítás (vizsgálólámpák, például fogászati lámpák, műtőlámpák, ernyő nélküli izzók közelről, neoncsövek, stb.) legalább 90 napon át a kezelést követően, mivel egyes betegek fényérzékenysége 90 napig vagy azon túl is megmaradhat. Ezen időszak alatt a betegeknél kinti tartózkodásuk során olyan sötét napszemüveget kell viselniük, amelynek átlagos fehérfényt áteresztő képessége < 4%. A fényérzékenységet a bőr minden részében megtalálható reziduális fotoaktív anyagok okozzák. Előnyös viszont az, ha a bőrt szórt beltéri megvilágítás éri, mert így a gyógyszerkészítmény maradéka egy fehérítő fotokémiai reakción keresztül fokozatosan inaktiválódik. Ezt az időszakot tehát a betegeknél nem szabad teljes sötétségben eltölteniük, sőt ösztönözni kell őket arra, hogy szórt beltéri megvilágításnak tegyék ki magukat. A fényérzékenység mértéke testrészenként eltérő, mégpedig a fénynek való korábbi kitettség szintjétől függően. Mielőtt bőrének bármely részét közvetlen napfénynek vagy erős beltéri megvilágításnak tenné ki, a betegnek ellenőriznie kell a reziduális fényérzékenységet. Ez úgy történik, hogy a bőr egy kis területét 10 percig napfénynek kell kitenni. Mivel a szem körüli rész általában érzékenyebb, így nem ajánlott a tesztelést az arcon végezni. Ha 24 órán belül semmilyen fényérzékenységi reakció (erythema, oedema, hólyagképződés) nem lép fel, akkor a beteg fokozatosan ismét elkezdheti szokásos kültéri tevékenységeit, de az elején továbbra is óvatosnak kell lennie, és csak fokozatosan növelheti bőrének kitettségét. Ha a korlátozott bőrteszt során valamilyen fényérzékenységi reakció lép fel, akkor a betegnek az ismételt tesztelés előtt még 2 héten át elővigyázatosnak kell lennie. Ha a beteg napfényes helyre utazik, akkor ismét el kell végeznie fényérzékenysége tesztelését. A hagyományos UV(ultraibolya)-szűrő napozószerek nem védenek a fényérzékenységgel szemben, mert a fotoaktivációt a látható fény okozza.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai és biztonságossági adatok. Azon adatok alapján azonban, amelyek azt bizonyítják, hogy a fotoaktív anyagok elsődleges eltávolítási útja a hepatobiliáris rendszer, a fototoxikus reakciók súlyossága és a fényérzékenység időtartama növekedhet a májkárosodás bármely súlyossági fokában szenvedő betegek esetén. A PhotoBarr alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Enyhe- és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek érthetően el kell magyarázni, hogy az alábbi óvintézkedésekre esetükben 90 napnál hosszabb ideig is szükség lehet.

Ocularis érzékenység

Amennyiben a PhotoBarr PDT kezelést követően a beteg bármilyen változást észlel a látásában, úgy ajánlatos szemorvoshoz fordulnia.

Túlérzékenység

Beszámoltak akut túlérzékenységi reakciókról, beleértve az anaphylaxiát is. Allergiás reakció esetén meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket (protokoll szerinti kezelés) és a PDT-kezelést nem szabad megismételni. A gyógyszert csak akkor szabad alkalmazni, ha azonnal rendelkezésre áll megfelelő felszerelés és az anaphylaxia értékelésében és kezelésében jártas személyzet.

Nem szív eredetű mellkasi fájdalom

A PDT kezelés után a beteg substernális mellkasi fájdalomra panaszkodhat, amely az érintett terület gyulladásos reakciójának következménye lehet. Ez a fájdalom akár olyan mértéket is elérhet, hogy rövid ideig opiát fájdalomcsillapítókat kell alkalmazni.

Oesophagus stenosis

A PDT során kerülni kell a kortikoszteroidok strictura képződés mérséklését célzó profilaktikus alkalmazását, mivel ez bizonyítottan nem mérsékli, hanem esetleg még fokozhatja is a strictura képződést.

A betegek táplálása

A PhotoBarr PDT során rendszeresen fordul elő dysphagia, odynophagia, émelygés és hányás. Ezért az javasolt, hogy a betegek a lézerfényes kezelést követő első napokban (akár 4 hétig is) folyékony táplálékot kapjanak. Ha a táplálék és/vagy folyadék bevétele lehetetlenné válik, illetve ismétlődő hányás lép fel, akkor a betegnek vissza kell mennie a klinikára, hogy ott ellenőrizték, és, hogy szükség esetén infúzióban adjanak neki folyadékot.

Alkalmazás sugárkezelés előtt és után

Ha a PDT sugárkezelés előtt vagy után történik, akkor a terápiák között elég időt kell hagyni arra, hogy az első kezelés nyomán jelentkező gyulladásos reakció leohadjon a második kezelés megkezdése előtt.

Thromboembolia

Fokozódhat a thromboemboliás események kockázata, különösen hosszan tartó immobilizáció, nagy műtétek után vagy más thromboemboliás kockázati tényezők esetén.

Követési mód

Pillanatnyilag semmilyen adat nem áll rendelkezésre a PhotoBarr hosszú távú (két éven túli) hatását illetően. A kezelőorvosoknak tisztában kell lenniük a laphám túlburjánzásának lehetőségével és az észrevétlenül kialakuló rák kockázatával. Ezért tehát a normál laphám endoszkópos úton történő részleges vagy teljes helyreállítása ellenére is megfelelő és szigorú felügyeletre van szükség. A PhotoBarr bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során háromhavonta, illetve hathavonta került sor nyomon követési felügyeletre azt követően, hogy négy egymás utáni biopszia eredménye már nem mutatott súlyos diszpláziát (lásd az 5.1 pontot). Figyelembe kell venni az alkalmazandó kezelési és felügyeleti iránymutatásokat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A PhotoBarr esetében még nem történtek a farmakokinetikai gyógyszer-kölsönhatásokra irányuló formális interakció-vizsgálatok egyéb gyógyszertermékekkel.

Egy, a farmakodinámiás interakciókra irányuló vizsgálat azt mutatta ki, hogy a strictura képződés mérséklése céljából a PDT előtt vagy azzal egyidejűleg adott kortikoszteroidok csökkenthetik a kezelés biztonságosságát.

Elképzelhető az, hogy más fotoszenzibilizáló anyagok (pl. tetraciklinek, szulfonamidok, fenotiazinok, vércukorszint-csökkentő szulfonilkarbamid készítmények, tiazid-típusú vízhajtók, grizeofulvin és fluorokinolonok) egyidejű alkalmazása fokozhatja a fényérzékenységi reakciót.

A PhotoBarr PDT közvetlen intracelluláris károsodást okoz azáltal, hogy az intracelluláris membránok és mitochondriumok károsodásával járó gyökös láncreakciókat indít el. Szövetkárosodást okoz továbbá az érzékiület, valamint a trombociták aktiválódása, aggregációja és összetapadása miatti ischaemia is. Az állatokkal és sejtenyészetekkel végzett kutatások azt mutatják, hogy a PDT hatásait számos hatóanyag befolyásolhatja, így például az alábbiakban felsoroltak. Humán kísérletes adatok nem állnak rendelkezésre ezen lehetőségek alátámasztására vagy megcáfolására. A PDT aktivitást vélhetően csökkentik az aktív oxigént vagy gyököket semlegesítő olyan vegyületek, mint a dimetil-szulfoxid, béta-karotin, etanol, formiát és mannit. A preklinikai vizsgálatok azt sejtetik, hogy a szöveti ischaemia, allopurinol, Ca-csatorna blokkolók és egyes prosztaglandin-szintézis gátlók is befolyásolhatják a PhotoBarr-al történő PDT kezelést. A PDT hatásosságát csökkenthetik a véralvadást, a vazokonstriktációt, illetve a trombocita-aggregációt csökkentő olyan gyógyszerkészítmények, mint pl. a tromboxán A₂ gátlók.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A porfimer-nátriummal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Az állatokon végzett kísérletek nem kielégítőek a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés és a szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd az 5.3 pontot). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A porfimer-nátriumot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje előtt, alatt és legalább 90 napig azt követően.

Szoptatás

Emberben nem ismert, hogy a porfimer-nátrium kiválasztódik-e az anyatejbe. Szoptató anyák esetében a porfimer-nátrium bekerült az anyatejbe. Kezelés előtt be kell fejezni a szoptatást.

4.7 A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Mivel előfordulhat, hogy a PDT eljáráshoz szédülésre van szükség, ajánlott az elővigyázatosság. A fénykezelést követően a betegek nem vezethetnek gépjárművet vagy üzemeltethetnek gépet, ha náluk nyugtatókat alkalmaztak az eljárás során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

Minden PhotoBarr kezelésben részesített beteg fényérzékenyebbé válik, ezért kerülniük kell a napfényt és az erős beltéri megvilágítást (lásd a 4.4 pontot). Egy nyílt címkés farmakokinetikai vizsgálatban mind a 24 egészséges alanynál jelentkeztek fényérzékenységi reakciók, mégpedig jellemzően erythemás bőrkiütés és ödéma formájában, és enyhe – közepes intenzitással. A fényérzékenységi reakciók elsősorban az arcon, a kézen és a nyaktájékon, vagyis a napfénynek való véletlen kitettség leginkább érzékeny bőrtüneteken jelentkeztek. A fényérzékenységi reakciók helyén olyan egyéb, kevésbé általános bőrtünetek is előfordultak, mint a fokozott szőrnövekedés, a bőrelszíneződés, a bőrcsomók, a bőrráncok és a bőrleválás. Ezek a tünetek a pseudoporphyria (a gyógyszerkészítmény által indukált átmeneti bőr porphyria állapota) miatt alakulhatnak ki. A fényérzékenységi reakciók

ebben a vizsgálatban tapasztalt gyakorisága és jellege nem egyezik meg a rákos betegeknél végzett korábbi klinikai vizsgálatokban dokumentált előfordulással (kb. 20%) illetve a PhotoBarr kereskedelmi alkalmazásából adódó, spontán beszámolókból ismert előfordulással (<20%). Előfordulhat, hogy a klinikai kutatóhelyen hosszabb ideig alkalmazott fénykúra vagy az elbocsátás utáni véletlen napfényhatás az oka a fényérzékenységi reakciók nagy gyakoriságának. Ezeknél a fényérzékenységi reakcióknál gyakorító tényező lehetett az egészséges és viszonylag fiatalabb alanyoknak a rákos betegekéhez képest aktívabb életmódja is.

A PhotoBarr PDT és omeprazol (PDT + OM) kezelést egy csak omeprazol (csak OM) kezelést kapó csoporttal vetettük egybe a BO kapcsán végzett, HGD-kontrollos klinikai vizsgálatban. A PDT + OM csoportban 133 beteget kezeltek. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fényérzékenységi reakció (69%), az oesophagealis stenosis (40%), a hányás (32%), a nem szívrendszeri eredetű mellkasi fájdalom (20%), a pyrexia (20%), a dysphagia (19%), a székrekedés (13%), a kiszáradás (12%) és az émelygés (11%) volt. Ezeknek a kedvezőtlen reakcióknak a többsége enyhe – közepes intenzitású volt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 5. táblázat szervrendszerenként és gyakoriság szerint csoportosítja a mellékhatásokat. A gyakoriságok a következők: nagyon gyakori (>1/10); gyakori (>1/100, <1/10); nem gyakori (>1/1000, <1/100); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: A porfimer-nátrium alkalmazásakor előforduló mellékhatások összefoglalása

<u>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</u>	
Nem gyakori:	Bronchitis, gombás körömfertőzés, sinusitis, bőrfertőzés
Nem ismert:	Pneumonia
<u>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</u>	
Nem gyakori:	Bazális-sejtes carcinoma, lentigo
<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek</u>	
Nem gyakori:	Leukocytosis
Nem ismert:	Anaemia
<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>	
Nem ismert:	Túlérzékenység
<u>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek</u>	
Nagyon gyakori:	Kiszáradás*
Gyakori:	Étvágytalanság, elektrolit-egyensúlyzavar
Nem gyakori:	Hypokalaemia
<u>Pszichés zavarok</u>	
Gyakori:	Szorongás, álmatlanság
Nem gyakori:	Nyugtalanság
<u>Idegrendszeri rendellenességek</u>	
Gyakori:	Fejfájás, paraesthesia, dysgeusia
Nem gyakori:	Szédülés, hypoaesthesia, remegés
<u>Szembetegségek</u>	
Nem gyakori:	Szem irritáció, szem oedema
Nem ismert:	Cataracta
<u>A fül és a labyrinthus betegségei</u>	
Nem gyakori:	Nagyothallás, tinnitus, súlyos tinnitus

<u>Szívbetegségek</u>	
Gyakori:	Tachycardia, mellkasi fájdalom
Nem gyakori:	Angina pectoris, pitvarfibrilláció, pitvarlebegés, mellkasi panaszok
<u>Érrendszeri betegségek</u>	
Nem gyakori:	Hypertensio, haemorrhagia, hõhullámok, hypotensio, orthostatikus hypotensio
Nem ismert:	Embolia, mélyvénás thrombosis, phlebitis
<u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek</u>	
Gyakori:	Mellhártyaizgadmány, pharyngitis, atelectasia, nehézlégzés
Nem gyakori:	Fulladás, erõltetett nehézlégzés, haemoptysis, hypoxia, orrdugulás, aspirációs tüdőgyulladás, produktív köhögés, respiratorikus depressio, légúti congestio, zihálás
<u>Emésztõrendszeri betegségek</u>	
Nagyon gyakori:	Szerzett oesophagealis stenosis*, hányás*, dysphagia, székrekedés, hányinger*
Gyakori:	Csuklás, oodynophagia, diarrhoea, dyspepsia, nyelõcsõfekély, felhasi fájdalom*, hasi fájdalom, haematemesis, nyelõcsõfájdalom, eructatio, melaena (haematochezia), nyelõcsõ rendellenesség, táplálék regurgitatio, hasi rigiditás, nyelõcsõgörcs, oesophagitis
Nem gyakori:	Laza széklet, fekélyes oesophagitis, hasi diszkomfortérzés, hasi puffadás, alhasi fájdalom, szerzett pylorus stenosis, cserepes ajkak, colitis, flatulentia, gastritis, emésztõrendszeri haemorrhagia, halitosis, oesophagealis haemorrhage, nyelõcsõ perforatio.
Nem ismert:	Tracheo-oesophagealis fistula, gastrointestinalis necrosis
<u>A bõr és a bõr alatti szõvetek betegségei</u>	
Nagyon gyakori:	Fényérzékenységi reakció
Gyakori:	Pruritus, bõrkiütés, bõrtõrékenység, bõrelszínezõdés, bõrfekély, exfoliatív dermatitis, száraz bõr, milia, maculopapulás, ill. papulás bõrkiütés, heg, bõr hyperpigmentatio, bõrelváltozás, bõrnodulus, urticaria
Nem gyakori:	Hideg veriték, dermatitis, abnormális szõrnõvekedés, zúzódásra való fokozott hajlam, keloid heg, éjszakai izzadás, fényérzékeny bõrkiütés, maculás bõrkiütés, hámló bõrkiütés, varasodás, fájó heg, vitiligo.
<u>A csont-izomrendszer és a kötõszövet betegségei és tünetei</u>	
Gyakori:	Hátfájás, fájdalom a végtagokban
Nem gyakori:	Izületi kontraktura, izületi mozgáskorlátozottság, vázizom eredetû mellkasi fájdalom, plantaris fascitis
<u>Vese- és húgyúti betegségek:</u>	
Nem gyakori:	Vizeletviisszatartás
<u>A reprodukzív rendszer és az emlõ betegségei</u>	
Nem gyakori:	Gynaecomastia
<u>Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek</u>	
Nem gyakori:	Pigmentált naevus
<u>Általános rendellenességek, a beadást követõ helyi reakciók</u>	
Nagyon gyakori:	Láz
Gyakori:	Hidegrázás, fáradtság
Nem gyakori:	Hõségérzet, erythema a beadás helyén, letargia, rossz közérzet, perifériás oedema, fájdalom, ujjbenyomatot megtartó oedema, hõmérséklet intolerancia, gyengeség
<u>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</u>	
Gyakori:	Csökkent testtömeg, megnövekedett testhõmérséklet
Nem gyakori:	Csökkent véralbuminszint, megnövekedett vérkloridszint, megnövekedett vérkarbamidszint, csökkent haematocritszint, csökkent haemoglobinszint, csökkent oxigén saturatio, csökkent összfehérjeszint

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

Gyakori: Beavatkozás utáni fájdalom, abrázio

Nem gyakori: Hólyag, beavatkozás utáni haemorrhagia

*lásd a c. pontban.

c. Kiválasztott mellékhatások leírása

A PhotoBarr PDT + OM csoportnál jelentkező súlyosan kedvezőtlen események (SKE) közül 44 (23,1%) a kezeléshez társulónak volt tekinthető. A leggyakrabban jelentett, kezeléshez társuló -súlyos mellékhatás (SMH) a kiszáradás (4%) volt, amely 5 betegnél jelentkezett. A betegek által észlelt SMH-k többségét emésztőrendszeri betegségek adták (8% - 11 beteg), konkrétan émelygés (3% - 4 beteg), hányás (3% - 4 beteg) és felhasi fájdalom (2% - 2 beteg).

A PhotoBarr PDT + OM csoportnál jelentett, -kezeléshez társuló oesophagealis stenosis (beleértve az oesophagealis szűkületet és az oesophagealis stricturákat is) többségében enyhe vagy mérsékelt intenzitású volt (92%). A stricturák valamennyi előfordulását a kezeléshez társultnak tekintették, amelyek közül 1%-a volt súlyosnak mondható.

Az első kúránál 12% volt az oesophagealis stricturák előfordulási aránya. A második kúránál az előfordulási arány 32%-ra emelkedett – különösen azokon a területeken, ahol a második kezelés átfedést mutat az elsővel – és 10% volt a harmadik kúránál részesítettekénél. Ezek többsége enyhe - közepes intenzitású és 1-2 tágitással kezelhető volt. Nyolc százalékuk súlyos volt és több (6 - >10) tágitást tett szükségessé. Az oesophagealis stenosis kialakulása szteroidok alkalmazásával nem csökkenthető, illetve szüntethető meg.

4.9 Túlادagolás

PhotoBarr

Nincsenek a PhotoBarr túlادagolására vonatkozó adatok. Az ajánlott 2 mg/kg dózist, az egyetlen adagban való beadás helyett, kétszer adták be két napos időközben (10 betegnél), illetve háromszor két héten belül (1 beteg), minden észlelhető kellemetlen mellékhatás nélkül. A túlادagolásnak a fényérzékenység időtartamára vonatkozó hatásai nem ismertek. A lézeres kezelést nem szabad alkalmazni, ha PhotoBarr-t túlادagoltak. Túlادagolás esetén a beteg szemét és bőrét 90 napon keresztül óvni kell a közvetlen napfénytől és az erős beltéri megvilágítástól. Ekkor a betegnek tesztelnie kell a reziduális fényérzékenységet (lásd a 4.4 pontot).

A porfimer-nátrium nem dializálható.

Lézerfény

Néhány, superficiális endobronchiális daganatban szenvedő beteg az ajánlott fény dózis kétszeresében-háromszorosában részesült. Egynél életveszélyes nehézlégzés jelentkezett, a többinél semmilyen számottevő komplikáció nem lépett fel. A fény túlادagolása esetén a tünetek fokozódása és a normál szövetek sérülése következhet be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A fotodinámiás/sugárzás terápiában használt érzékenyítők, ATC kód: L01XD01

Hatásmechanizmus

A porfimer-nátrium kettőtől-nyolc egységből álló láncokban egymáshoz kapcsolt porfirin egységek keveréke. A porfimer-nátrium citotoxikus hatásai fény- és oxigén-függőek. A PhotoBarr-ral végzett fotodinámiás terápia (PDT) kétlépcsős eljárás. Az első lépés a PhotoBarr intravénás befecskendezése.

A különböző szövetekből 40-72 óra alatt kiválasztódik, viszont a daganatokban, a bőrben és a reticuloendothelialis rendszerben (beleértve a májat és a lépét) hosszabb ideig megmarad a porfimer-nátrium. A második lépcső az érintett terület 630 nm hullámhosszúságú lézerténnel történő megvilágítása. A kezelés során a daganat- és a diszplázias szövet-szelektivitás részben a porfimer-nátrium szelektív visszatartásával, de leginkább a szelektív megvilágítással érhető el. A porfimer-nátrium PDT kezelése az általa okozott sejtroncsolást a szabadgyökök folyamatos keletkezésével éri el. Szabadgyökök úgy keletkeznek, hogy a porfimer-nátrium elnyeli a fényt és gerjesztett állapotú porfirinné alakul. A porfimer-nátrium és a molekuláris oxigén közötti spin transzfer eredményeként szingulett oxigén képződhet. A szabadgyök reakciók következményeként viszont szuperoxid- és hidroxil-gyökök keletkezhetnek. A daganatsejtek elhalásának másik oka a tromboxán A_2 mediálta másodlagos érelzáródásból eredő ischaemiás nekrozis. A lézeres kezelés fotokémiai, és nem hőhatáson alapul. A nekrotikus reakció és a hozzá kapcsolódó gyulladásos válasz több nap alatt bontakozik ki.

Klinikai hatásosság

Egy kontrollált klinikai vizsgálat során egy PhotoBarr PDT + OM (omeprazol) betegcsoportot (n=183) hasonlítottak össze egy csak OM kezelésben részesített betegcsoporttal (n=70). A vizsgálatban csak azon betegek vehettek részt, akiknél a Barrett-oesophagus (BO) betegséghez biopszia által bizonyított HGD társult. A beteget kizárták a vizsgálatból, ha invazív nyelőcsőrákja volt, ha a nem melanómás bőrráktól eltérő rákja volt korábban, vagy ha a nyelőcsőre előzetesen már kapott PDT kezelést. Egyéb kizárási szempontba tartoztak azok a betegek, akiknél ellenjavallt volt az omeprazol kezelése.

A PDT kezelésre randomizáltan kiválasztott betegek lassú (3-5 perc) intravénás injekció formájában kaptak PhotoBarr-t 2 mg/kg dózisban. A PhotoBarr injekció beadását egy vagy 2 lézertény kezelés követte. Az első lézertény kúrára 40-50 órával, a második kúrára – amennyiben az javallott volt – 96-120 órával a befecskendezést követően került sor. A PhotoBarr befecskendezése előtt legalább 2 nappal kezdődött az omeprazol (20 mg naponta kétszer) adása. A csak OM kezelésben részesülő csoportba randomizált betegek szájon át kaptak omeprazolt (20 mg naponta kétszer) a vizsgálat időtartama alatt.

A betegeket mindaddig figyelték 3 havonta, amíg 4 egymást követő negyedéves endoszkópos biopszia HGD eredménye nem volt negatív, majd azt követően két évenként addig, amíg az utolsónak felvett beteg esetében nem telt el a randomizálást követően egy legalább 24 hónapos nyomon követési időszak.

A PhotoBarr PDT + OM kezelés hatékonyan szüntette meg a BO betegeknél a HGD-t. A legalább 24 hónapos nyomon követési időszak után elvégzett végső elemzés szerint a PhotoBarr PDT + OM csoport betegeinek statisztikailag szignifikáns százaléknál (77%) következett be teljes HGD ablatio, a csak OM kezelést kapó betegek 39%-ával szemben ($p < 0,0001$). A PDT + OM csoport betegeinek ötvenkét százaléka esetében volt normális a laphám, míg 59% esetében nem volt diszplázia, a csak OM kezelést kapó csoport betegeinek 7%-ával, illetve 14%-ával szemben ($p < 0,0001$). Ezek az eredmények megerősítik a legalább 6 hónapos nyomon követési időszak után kapottakat, miszerint a PhotoBarr PDT + OM csoport betegeinek 72%-ánál következett be HGD ablatio a csak OM kezelést kapó betegek 31%-ával szemben. A betegek negyvenegy százaléka esetében normális volt a laphám, míg 49% esetében nem volt diszplázia.

A legalább két éves nyomon követési időszak végére a PhotoBarr PDT + OM csoport betegeinek 13%-ánál alakult ki rák, a csak OM kezelést kapó betegek 28%-ával szemben az intent-to-treat (ITT) populációban. A PhotoBarr PDT + OM csoport esetében a rákig eljutó betegek aránya statisztikailag alacsonyabb volt, mint a csak OM kezelésben részesített csoportnál ($p = 0,0060$). A túlélési görbék szerint a teljes nyomon követési időszak végére a PhotoBarr PDT + OM csoport betegeinél 83% volt a rákmentesség esélye, míg ugyanez csupán 53% volt a csak OM kezelést kapó betegeknél. A két kezelési ág túlélési görbéinek a log rank teszt alkalmazásával való összehasonlítása statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott az ITT populáció két csoportjának görbéi között ($p = 0,0014$), amely a rák kialakulásának szignifikáns késedelmét jelzi.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A porfimer-nátrium farmakokinetikáját 12 endobronchiális rákban szenvedő beteg és 23 egészséges beteg (11 férfi és 12 nő) esetében vizsgáltuk, akik 2 mg/kg porfimer-nátriumot kaptak lassú intravénás injekcióban. A plazmamintákat 56 napon keresztül vettek (betegek) vagy 36 napon keresztül (önkéntesek) az injekció beadását követően.

A betegeknél a plazma átlagos csúcskoncentrációja ($C_{\max}$) 79,6 $\mu\text{g/ml}$ volt (tartomány: 39-222, CV. 61%), míg az önkéntesek esetében a $C_{\max}$ 40 $\mu\text{g/ml}$ volt és az AUC_{inf} pedig 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Eloszlás

In vitro a porfimer-nátrium mintegy 90%-a kötődik a humán szérumfehérjéhez, és független a koncentrációtól a 20 és 100 $\mu\text{g/ml}$ tartományban.

Kiválasztás

A porfimer-nátrium lassan ürül ki a szervezetből, az átlagos CL_T az 0,859 ml/h/kg (CV 63%) a betegeknél.

A szérumszintek bi-exponenciális lefutást mutattak: egy lassú disztribúciós fázist és egy nagyon elhúzódó eliminációs fázist, ami körülbelül 24 órával az injekció beadását követően kezdődött el. Az átlagos kiválasztási felezési idő ($t_{1/2}$) 21,5 nap volt (CV% 26 %, tartomány 264-672) a betegeknél és 17 nap az önkénteseknél.

Speciális betegcsoportok

A vese és májkárosodás hatását a porfimer-nátriumnak való kitettségre még nem értékelték ki (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

A farmakokinetikai paraméterekben nem mutatkozott nemi különbség, kivéve a $t_{\max}$ -ot, amely körülbelül 1,5 óra volt nőknél és 0,17 óra férfiaknál mérve. Az injekció utáni 40-50 órában, a fényterápia elvégzését várható időpontjában a nők és a férfiak porfimer-nátrium farmakokinetikai profilja már nagyon hasonló volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Standard genotoxicitási tesztekben a porfimer-nátrium fény hiányában nem bizonyult mutagénnek. Fénnyel aktiválva, a porfimer-nátrium egyes *in-vitro* tesztekben mutagénnek bizonyult.

A reprodukciós toxikológiai vizsgálatok nem voltak elégségesek a porfimer-nátrium terhesség alatti biztonságosságának alátámasztásához, mivel nem történt fénnel való aktiválás. Ezen vizsgálatok során csak az értékelt (4 mg/kg vagy ennél nagyobb) intravénás dózisoknál és a klinikai alkalmazáshoz képest nagyobb (napi) gyakoriság mellett jelentkezett foetotoxicitás – de teratogén hatás nem – patkányokban és nyulakban.

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a porfimer-nátrium alkotóelemei elsődlegesen a széklettel választódnak ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Sósav (a pH beállításához)

Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por: 3 év.

Feloldás után: azonnal (3 órán belül) felhasználandó.

Feloldását követően a PhotoBarr-t azonnal (3 órán belül) fel kell használni és védeni kell a fénytől. A feloldást követően 23°C-on, 3 órán át marad kémiai és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontból a termék azonnal felhasználható. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, -akkor a feloldott termék alkalmazás előtti tárolás időtartamáért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Gyermekektől elzárva tartandó.

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati dátum után ne használja a gyógyszert.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

15 mg por injekciós üvegben (I. típusú, 7 ml űrtartalmú injekciós üveg), szürke butildugóval lezárva. Csomagolás: 1 injekciós üveg dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Feloldással kapcsolatos utasítások

A PhotoBarr 15 mg injekciós üveg tartalmát 6,6 ml 5% glükóz injekciós oldatban kell feloldani úgy, hogy a végkoncentráció 2,5 mg/ml porfimer-nátrium legyen az injekciós oldatban.

Más oldószert ne használjon. A PhotoBarr oldatához más gyógyszerkészítményt nem szabad hozzáadni.

Annyi PhotoBarr injekciós üveg tartalmát kell feloldani, hogy a beteg 2 mg/kg nagyságú adagot kapjon. A legtöbb esetben (75 kg-ig) két üveg PhotoBarr 75 mg elegendő. Egy PhotoBarr 15 mg injekciós üveg szükséges minden további 7,5 kg testtömeghez.

Kiömlések és ártalmatlanítás

A kiömlött PhotoBarr-t nedves ruhával kell feltörölni. Kerülni kell a bőrrel és szemmel való érintkezést, mivel potenciálisan fényérzékenységi reakciók léphetnek fel; ajánlatos gumikesztyűk és szemvédők alkalmazása.

A PhotoBarr csak egyszer használható fel, és az oldat fel nem használt részét ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Véletlen kitettség

A PhotoBarr nem elsődleges szem- vagy bőrirritáló szer. Mindazonáltal, mivel potenciálisan fényérzékenységi reakciót okozhat, a PhotoBarr szem- és/vagy bőrirritáló lehet az erős fény hatására. Fontos elkerülni az érintkezést a szemmel és bőrrel az elkészítés és/vagy adagolás ideje alatt. A kezeléssel túladagoláshoz hasonlóan, bármely olyan személyt védeni kell az erős fényhatásoktól, akit véletlenül túlzott kitettség ért.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/272/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 2004. március 25.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2009. március 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

PhotoBarr 75 mg por oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg porfimer-nátrium injekciós üvegenként. Feloldás után az o minden milliliter oldat 2,5 mg porfimer-nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Sötétvörös vagy vörösesbarna színű liofilizált por vagy pasztilla.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A PhotoBarr-ral végzett fotodinámiás terápia (PDT) javallatai:

- A PhotoBarr-al végzett fotodinamikus terápiát (PDT) a súlyos diszplázia (HGD) eltávolítására alkalmazzák a Barrett-oesophagus (BO) betegségben szenvedőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A PhotoBarr-ral végzett fotodinámiás terápia kizárólag az endoszkópos lézertechnika terén jártas orvos által vagy felügyelete mellett végezhető. A gyógyszert csak akkor szabad alkalmazni, ha azonnal rendelkezésre áll megfelelő felszerelés és az anaphylaxia értékelésében és kezelésében jártas személyzet.

Gyógyszeradagolás

Az ajánlott PhotoBarr adag testsúlykilogrammonként 2 mg/kg.

A feloldott PhotoBarr oldat (ml) = $\frac{\text{a beteg testtömege (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/mL}} = 0,8 \times \text{a beteg testtömege}$

Feloldása után a PhotoBarr a sötétvöröstől a vöröses barnáig terjedő színű, opálos oldat.

Csak részecskéket nem tartalmazó, és minőségromlás látható jeleit nem mutató oldatot szabad felhasználni.

A PhotoBarr-ral végzett fotodinámiás kezelés kétlépcsős eljárás, amely a gyógyszerkészítmény és a fény együttes alkalmazásán alapul. Ennek megfelelően egy PDT kúra egy injekció beadásából és egy vagy két fénykezelésből áll.

A HGD tartóssága esetén további (maximum három) kezelések végezhetők (de közöttük legalább 90 napnak kell eltelnie) a válaszadási arány növelése érdekében. Ennél azonban mérlegelni kell a fokozott strictura-képződést (lásd a 4.8 és az 5.1 pontot).

A rák progressziója összefüggést mutatott az alkalmazott PDT kezelések számával. Az egy PDT kezelésben részesült betegek esetében nagyobb volt a rák kialakulásának kockázata, mint a két vagy három PDT kezelést kapott betegeknél (50% vs. 39%, illetve 11%)

Alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A beadást megelőző feloldással kapcsolatos utasításokat, lásd a 6.6 pontban.

A kezelőorvost ki kell képezni a PDT alkalmazására. A PDT első lépése, a PhotoBarr intravénás lassú befecskendezése. A terápia második lépése a lézeres besugárzás 40-50 órával a PhotoBarr injekció befecskendezését követően. 96-120 órával a befecskendezést követően a betegek esetleg egy második lézeres kezelést is kaphatnak.

A PhotoBarr-t egyetlen, lassan (3-5 perc) beadott intravénás injekció formájában kell beadni, 2 mg/kg testútnak megfelelő adagban. Ha véletlenül paravénásan kerül beadásra, akkor az paravénás szövetkárosodással járhat. Ezért figyelmet kell fordítani az extravasatio elkerülésére a beadás helyén. Ha az extravasatio mégis bekövetkezik, akkor az érintett területet legalább 90 napon át kell óvni a fénytől. Nem ismeretes, hogy előnnyel járna más anyag extravasalis szövetbe juttatása.

Körülbelül 40-50 órával a PhotoBarr beadását követően a fényt egy központosító ballonn centrális csatornáján átvezetett száloptikai diffúzorral kell adagolni. A száloptikai/ballon diffúzor kombináció megválasztása a kezelendő oesophagus hosszától függ (1. táblázat).

1. táblázat. Száloptikai diffúzor/ballon kombináció^a

A kezelt Barrett-nyálkahártya hossza (cm)	A száloptikai diffúzor mérete (cm)	A ballon ablakmérete (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a A kezelésre kiválasztott BO szegmens proximális és disztális végén lehetőség szerint legyen néhány milliméternyi normál szövetszél.

Fénydózisok

A fotoaktiválás mértéke az alkalmazott teljes fénydózzal szabályozható. A cél az összes HGD terület és a teljes BO hossz expozíciója és kezelése. A beadott fénydózis mennyisége 130 Joules/diffúzor hossz cm (J/cm) központosító ballon alkalmazásával. A preklinikai vizsgálatok alapján a ballon/diffúzor kombináció esetében elfogadható fényerő tartománya 175 és 270 mW/diffúzor cm.

A fénydózis kiszámításakor az összes száloptikai diffúzor esetében az alábbi fénydozimetriai egyenlet alkalmazandó:

$$\text{Fénydózis (J/cm)} = \frac{\text{a diffúzor kimeneti teljesítménye (W)} \times \text{kezelési idő (sec)}}{\text{Diffúzor hossz (cm)}}$$

A 2. táblázatban szereplő beállításokkal lehet a legrövidebb idő alatt beadni a dózist (fényerő: 270 mW/cm). A második lehetőség (fényerő: 200 mW/cm) azon esetekre vonatkozik, amikor maximum 2,5 W összteljesítményű lézerek állnak rendelkezésre.

2. táblázat Száloptikai kimeneti teljesítmények és előírt kezelési idők
130 J/ diffúzor hossz cm a központosító ballon alkalmazásával

A ballon ablakmérete (cm)	Diffúzor hossz (cm)	Fényerő (mW/cm)	Szükséges diffúzor kimeneti teljesítmény ^a (W)	Kezelési idő (sec)	Kezelési idő (min:sec)
3	5	270	1.35	480	8:00
5	7	270 200	1.90 1.40	480 650	8:00 10:50
7	9	270 200	2.44 1.80	480 650	8:00 10:50

^a Mérése úgy történik, hogy a diffúzort bele kell engedni a wattmérőben a küvettába, majd lassan növelni kell a lézer teljesítményét. Megjegyzés: A lézernek a szükséges diffúzor kimeneti teljesítményének legfeljebb 1,5-szeresét kell teljesítenie. Ennél nagyobb igény esetén ellenőrizni kell a rendszert.

Rövid ($\leq 2,5$ cm) száloptikai diffúzorok használandók a nodulusok 50 J/cm dózis melletti előkezelésére az első lézeradagolás során alkalmazandó rendes ballonos kezelést megelőzően, illetve az "átugrott" területek ismételt kezelésére az első fénykúrát követően. Ennél a kezelésnél a száloptikai diffúzor ballon nélkül használandó, és 400 mW/cm nagyságú fényerő alkalmazandó. A 3. táblázat a 400 mW/cm nagyságú fényerőhöz tartozó száloptikai kimeneti teljesítményeket és kezelési időket tartalmazza.

3. táblázat Központosító ballon nélkül használandó rövid száloptikai diffúzorok 50 J/diffúzor hossz cm nagyságú dózis adagolásához 400 mW/cm fényerőnél

Diffúzor hossz (cm)	Szükséges diffúzor kimeneti teljesítmény ^a (W)	Kezelési idő (sec)	Kezelési idő (min:sec)
1.0	0.4	125	2:05
1.5	0.6	125	2:05
2.0	0.8	125	2:05
2.5	1.0	125	2:05

^a Mérése úgy történik, hogy a diffúzort bele kell engedni a wattmérőben a küvettába, majd lassan növelni kell a lézer teljesítményét. Megjegyzés: A lézernek a szükséges diffúzor kimeneti teljesítmény maximum 1,5-szeresét kell teljesítenie. Ennél nagyobb igény esetén ellenőrizni kell a rendszert.

Az első fénykezelés

Az első fénykezelés során maximum 7 cm-nyi Barrett-nyálkahártya kezelése történik a megfelelő méretű központosító ballon és száloptikai diffúzor alkalmazásával (1. táblázat). Az első fénykezeléshez kiválasztott szegmensnek lehetőség szerint az összes HGD területet magában kell foglalnia. Emellett az első fénykezeléshez kiválasztott BO szegmens proximális és disztális végén lehetőség szerint legyen néhány milliméternyi normál szövet. A nodulusok előkezelését 50 J/diffúzor hossz cm nagyságú dózis mellett kell végezni közvetlenül a nodulusokhoz helyezett rövid ($\leq 2,5$ cm) száloptikai diffúzorral, amit azután a fentiekben leírt standard ballonos alkalmazás követ.

Ismételt fénykezelés

Rövid ($\leq 2,5$ cm) száloptikai diffúzor és 50 J/diffúzor hossz cm nagyságú dózis mellett egy második fénykezelés is elvégezhető azon az előzetesen már kezelt szegmensben, amely "átugrott" (vagyis nem megfelelő nyálkahártya választ adó) területet mutat (lásd a 3. táblázatot). A kezelési rendet a 4.

táblázat foglalja össze. A BO > 7 cm esetén a Barrett-hám fennmaradó, még kezeletlen szakaszát egy legalább 90 nappal később elvégzendő második PDT kúrával kell kezelni.

4. táblázat. Súlyos diszplázia Barrett-oesophagus < 7 cm esetén

Eljárás	Vizsgálati nap	Fényadagoló eszközök	Kezelési cél
A PhotoBarr beadása	1. nap	NA	A szenzibilizátor felvétele
Lézerfény alkalmazása	3. napa	3, 5 vagy 7 cm-es ballon (130 J/cm)	Fotoaktiválás
Lézerfény alkalmazása	5. nap	Rövid ($\leq 2,5$ cm) száloptikai diffúzor (50 J/cm)	Csak az "átugrott" területek kezelése

^aA különálló nodulusok a ballonos kezelést megelőzően 50 J/cm dózisú előkezelést kapnak (rövid diffúzor alkalmazásával).

Minimum 90 nappal az első terápiát követően a betegek egy második PDT kúrát is kaphatnak; maximum 3 (egymástól minimum 90 napra levő) PDT kúra alkalmazható egy korábban már kezelt, de még mindig HGD jeleket mutató szegmensnél, illetve egy új szegmensnél akkor, ha a kiindulási Barrett-szegmens hossza >7 cm volt. Ugyanazon fénykúra alkalmazásával a reziduális és az addicionális szegmensek egyaránt kezelhetők akkor, ha a ballon/diffúzor kombinációval kezelt szegmensek teljes hossza 7 cm-nél nem nagyobb. Egy korábban már kezelt oesophageális szegmensnél, amennyiben a gyógyulás nem megfelelő, és/vagy a biopszia szövettani értékelése nem egyértelmű, az újabb PDT kúra további 1-2 hónappal késleltethető.

Különös gondot kell fordítani a PhotoBarr adagjának és/vagy a fénydózisnak a pontosságára, mert akár a gyógyszerkészítmény, akár a fény dózisának a helytelen kiszámítása kisebb hatékonyságú kezeléssel vagy a betegre nézve káros hatásokkal járhat. A PhotoBarr-al végzett fotodinámias terápia a PDT endoszkópos használatára kiképzett orvosok által és csak az ezen eljáráshoz megfelelően felszerelt létesítményekben alkalmazható.

Speciális betegcsoportok

Gyermekek

A PhotoBarr nem javallott 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságossági és hatékonysági adatok hiánya miatt.

Idős betegek (≥ 65 év felett)

Nincs szükség az adag életkortól függő módosítására.

Vesekárosodás

A vesekárosodás porfimer-nátriumos expozícióra gyakorolt hatását még nem értékelték. (lásd a 4.3 pontot)

Májkárosodás

A májkárosodás hatását a porfimer-nátrium expozícióra még nem értékelték (lásd 4.3 és 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb porfirinekkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Porphyria.

Súlyos vese- és/vagy májkárosodás.

Nyelőcső- vagy gyomorvarix, illetve 1 cm-nél nagyobb átmérőjű nyelőcsőfekély.

Tracheo-oesophageális vagy broncho-oesophageális fistula.

A nagyerek feltételezhető erodáltsága, mert masszív, életveszélyes vérzés alakulhat ki.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A PhotoBarr alkalmazásával végzett PDT hatásossága és biztonságossága még nem nyert megerősítést azon betegeknél, akiknél az oesophagectomia ellenjavallott vagy nem alkalmazható. A PhotoBarr-ral végzett fotodinámiás terápia tanulmányozása eddig kizárólag olyan betegeknél történt, akiknek semmi olyan súlyos betegségük (pl. előrehaladott állapotú pangásos szívelégtelenség vagy súlyos tüdőbetegség) nincs, amely ronthatna a betegek sebészeti beavatkozásra való alkalmasságát.

A klinikai kísérletek során a PhotoBarr PDT tesztelése csak olyan betegek esetében történt, akiknél addig nem alkalmaztak nyálkahártya ablatív terápiát. Az egyéb helyi nyálkahártya ablatív terápiával sikertelenül kezelt betegek esetében nem került kiértékelésre a biztonságosság és a hatásosság.

Idősek

A 75 évesnél idősebb betegeknél nagyobb lehet a kockázata az olyan légzőszervi mellékhatásoknak, mint a mellhártyaizgmány vagy a nehézlégzés

Tüdő és szívbetegségek

Az aktuálisan vagy korábban valamilyen tüdő- vagy szívbetegségben szenvedő betegek kezelését körültekintéssel kell végezni. Ezeknél a betegeknél nagyobb lehet a kockázata az olyan szív- és tüdő mellékhatások kialakulásának, mint a szívritmus-zavarok, angina pectoris, nehézlégzés, köhögés, mellhártyaizgmány, pharyngitis, atelectasia és a kiszáradás (lásd még a 4.8 pontot).

Fényérzékenység

A PhotoBarr kezelésben részesülő valamennyi beteg fényérzékenyebbé válik, és ügyelnie kell arra, hogy se a bőrét, se a szemét ne érje közvetlen napfény vagy erős beltéri megvilágítás (vizsgálólámpák, például fogászati lámpák, műtőlámpák, ernyő nélküli izzók közlelrol, neoncsövek, stb.) legalább 90 napon át a kezelést követően, mivel egyes betegek fényérzékenysége 90 napig vagy azon túl is megmaradhat. Ezen időszak alatt a betegeknél kinti tartózkodásuk során olyan sötét napszemüveget kell viselniük, amelynek átlagos fehérfény áteresztőképessége < 4%. A fényérzékenységet a bőr minden részében megtalálható reziduális fotoaktív anyagok okozzák. Előnyös viszont az, ha a bőrt szórt beltéri megvilágítás éri, mert így a gyógyszer készítmény maradéka egy fehérítő fotokémiai reakción keresztül fokozatosan inaktíválódik. Ezt az időszakot tehát a betegeknél nem szabad teljes sötétségben eltölteniük, sőt ösztönözni kell őket arra, hogy szórt beltéri megvilágításnak tegyék ki magukat. A fényérzékenység mértéke testrészenként eltérő, mégpedig a fénynek való korábbi kitettség szintjétől függően. Mielőtt bőrének bármely részét közvetlen napfénynek vagy erős beltéri megvilágításnak tenné ki, a betegnek ellenőriznie kell a reziduális fényérzékenységet. Ez úgy történik, hogy a bőr egy kis területét 10 percig napfénynek kell kitenni. Mivel a szem körüli rész általában érzékenyebb, így nem ajánlott a tesztelést az arcon végezni. Ha 24 órán belül semmilyen fényérzékenységi reakció (erythema, oedema, hólyagképződés) nem lép fel, akkor a beteg fokozatosan ismét elkezdheti szokásos kültéri tevékenységeit, de az elején továbbra is óvatosnak kell lennie, és csak fokozatosan növelheti bőrének kitettségét. Ha a korlátozott bőrteszt során valamilyen fényérzékenységi reakció lép fel, akkor a betegnek az ismételt tesztelés előtt még 2 héten át elővigyázatosnak kell lennie. Ha a beteg napfényes helyre utazik, akkor ismét el kell végeznie fényérzékenysége tesztelését. A hagyományos UV (ultraibolya)-szűrő napozószerek nem védenek a fényérzékenységgel szemben, mert a fotoaktivációt a látható fény okozza.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai és biztonságossági adatok. Azon adatok alapján azonban, melyek azt bizonyítják, hogy a fotoaktív

anyagok elsődleges eltávolítási útja a hepatobiliáris rendszer, a fototoxikus reakciók súlyossága és a fényérzékenység időtartama növekedhet a májkárosodás bármely súlyossági fokában szenvedő betegek esetén. A PhotoBarr alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Enyhe- és közepesfokú májkárosodásban szenvedő betegeknek érthetően el kell magyarázni, hogy az alábbi óvintézkedésekre esetükben 90 napnál hosszabb ideig is szükség lehet.

Ocularis érzékenység

Amennyiben a PhotoBarr PDT kezelést követően a beteg bármilyen változást észlel a látásában, úgy ajánlatos szemorvoshoz fordulnia.

Túlérzékenység

Beszámoltak akut túlérzékenységi reakciókról, beleértve az anaphylaxiát is. Allergiás reakció esetén meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket (protokoll szerinti kezelés) és a PDT-kezelést nem szabad megismételni. A gyógyszert csak akkor szabad alkalmazni, ha azonnal rendelkezésre áll megfelelő felszerelés és az anaphylaxia értékelésében és kezelésében jártas személyzet.

Nem szív eredetű mellkasi fájdalom

A PDT kezelés után a beteg substernális mellkasi fájdalomra panaszkodhat, amely az érintett terület gyulladásos reakciójának következménye lehet. Ez a fájdalom akár olyan mértéket is elérhet, hogy rövid ideig opiát fájdalomcsillapítókat kell alkalmazni.

Oesophagus stenosis

A PDT során kerülni kell a kortikoszteroidok strictura képződés mérséklését célzó profilaktikus alkalmazását, mivel ez bizonyítottan nem mérsékli, hanem esetleg még fokozhatja is a strictura képződést.

A betegek táplálása

A PhotoBarr PDT során rendszeresen fordul elő dysphagia, odynophagia, émelygés és hányás. Ezért az javasolt, hogy a betegek a lézerfényes kezelést követő első napokban (akár 4 hétig is) folyékony táplálékot kapjanak. Ha a táplálék és/vagy folyadék bevitelére lehetetlenné válik, illetve ismétlődő hányás lép fel, akkor a betegnek vissza kell mennie a klinikára, hogy ott ellenőrizték, és, hogy szükség esetén infúzióban adjanak neki folyadékot.

Alkalmazás sugárkezelés előtt és után

Ha a PDT sugárkezelés előtt vagy után történik, akkor a terápiák között elég időt kell hagyni arra, hogy az első kezelés nyomán jelentkező gyulladásos reakció lelohadjon a második kezelés megkezdése előtt.

Thromboembolia

Fokozódhat a thromboemboliás események kockázata, különösen hosszan tartó immobilizáció, nagy műtétek után vagy más thromboemboliás kockázati tényező esetén.

Követési mód

Pillanatnyilag semmilyen adat nem áll rendelkezésre a PhotoBarr hosszú távú (két éven túli) hatását illetően. A kezelőorvosoknak tisztában kell lenniük a laphám túlbujánzásának lehetőségével és az észrevétlenül kialakuló rák kockázatával. Ezért tehát a normál laphám endoszkópos úton történő részleges vagy teljes helyreállítása ellenére is megfelelő és szigorú felügyeletre van szükség. A PhotoBarr bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során háromhavonta, illetve hathavonta került sor nyomonkövetési felügyeletre azt követően, hogy négy egymás utáni biopszia eredménye már nem mutatott súlyos diszpláziát (lásd az 5.1 pontot). Figyelembe kell venni az alkalmazandó kezelési és felügyeleti iránymutatásokat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A PhotoBarr esetében még nem történtek a farmakokinetikai gyógyszer-kölsönhatásokra irányuló formális interakció-vizsgálatok egyéb gyógyszertermékekkel.

Egy, a farmakodinámiás interakciókra irányuló vizsgálat azt mutatta ki, hogy a strictura képződés mérséklése céljából a PDT előtt vagy azzal egyidejűleg adott kortikoszteroidok csökkenthetik a kezelés biztonságosságát.

Elképzelhető az, hogy más fotoszenzibilizáló anyagok (pl. tetraciklinek, szulfonamidok, fenotiazinok, vércukorszint-csökkentő szulfonilkarbamid készítmények, tiazid-típusú vízhajtók, grizeofulvin és fluorokinolonok) egyidejű alkalmazása fokozhatja a fényérzékenységi reakciót.

A PhotoBarr PDT közvetlen intracelluláris károsodást okoz azáltal, hogy az intracelluláris membránok és mitochondriumok károsodásával járó gyökös láncreakciókat indít el. Szövetkárosodást okoz továbbá az érszűkület, valamint a trombociták aktiválódása, aggregációja és összetapadása miatti ischaemia is. Az állatokkal és sejtenyészetekkel végzett kutatások azt mutatják, hogy a PDT hatásait számos hatóanyag befolyásolhatja, így például az alábbiakban felsoroltak. Humán kísérletes adatok nem állnak rendelkezésre ezen lehetőségek alátámasztására vagy megcáfolására.

A PDT aktivitást vélhetően csökkentik az aktív oxigént vagy gyököket semlegesítő olyan vegyületek, mint a dimetil-szulfoxid, béta-karotin, etanol, formiát és mannit. A preklinikai vizsgálatok azt sejtetik, hogy a szöveti ischaemia, allopurinol, Ca-csatorna blokkolók és egyes prosztaglandin-szintézis gátlók is befolyásolhatják a PhotoBarr-ral történő PDT kezelést. A PDT hatásosságát csökkenthetik a véralvadást, a vazokonstriktációt, illetve a trombocita-aggregációt csökkentő olyan gyógyszerkészítmények, mint pl. a tromboxán A₂ gátlók.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A porfimer-nátriummal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Az állatokon végzett kísérletek nem kielégítőek a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés és a szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd az 5.3 pontot). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A porfimer-nátriumot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés előtt, alatt és legalább 90 napig azt követően.

Szoptatás

Emberek esetében nem ismert, hogy a porfimer-nátrium kiválasztódik-e az anyatejbe. Patkányok esetében a porfimer-nátrium bekerült az anyatejbe. Kezelés előtt be kell fejeznie szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Mivel előfordulhat, hogy a PDT eljáráshoz szédülésre van szükség, ajánlott az elővigyázatosság. A fénykezelést követően a betegek nem vezethetnek gépjárművet vagy üzemeltethetnek gépet, ha náluk nyugtatókat alkalmaztak az eljárás során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

Minden PhotoBarr kezelésben részesített beteg fényérzékennyé válik, ezért kerülniük kell a napfényt és az erős beltéri megvilágítást (lásd a 4.4 pontot). Egy nyílt címkés farmakokinetikai vizsgálatban mind a 24 egészséges alanynál jelentkeztek fényérzékenységi reakciók, mégpedig jellemzően erythemás bőrküetés és ödéma formájában, és enyhe – közepes intenzitással. A fényérzékenységi reakciók elsősorban az arcon, a kézen és a nyaktájékon, vagyis a napfénynek való véletlen kitettségre leginkább érzékeny bőrterületeken jelentkeztek. A fényérzékenységi reakciók helyén olyan egyéb, kevésbé általános bőrtünetek is előfordultak, mint a fokozott szőrnövekedés, a bőrelszíneződés, a

bőr csomók, a bőrráncok és a bőrleválás. Ezek a tünetek pseudoporphyria (a gyógyszer készítmény által indukált átmeneti bőr porphyria állapota) miatt alakulhatnak ki. A fényérzékenységi reakciók ebben a vizsgálatban tapasztalt gyakorisága és jellege nem egyezik meg a rákos betegeknél végzett korábbi klinikai vizsgálatokban dokumentált előfordulással (kb. 20%), illetve a PhotoBarr kereskedelmi alkalmazásából adódó, spontán beszámolókból ismert előfordulással (<20%). Előfordulhat, hogy a klinikai kutatóhelyen hosszabb ideig alkalmazott fénykúra vagy az elbocsátás utáni véletlen napfényhatás az oka a fényérzékenységi reakciók nagy gyakoriságának. Ezeknél a fényérzékenységi reakciónál gyakorító tényező lehetett az egészséges és viszonylag fiatalabb alanyoknak a rákos betegekéhez képest aktívabb életmódja is.

A PhotoBarr PDT és omeprazol (PDT + OM) kezelést egy csak omeprazol (csak OM) kezelést kapó csoporttal vetettük egybe a BO kapcsán végzett, HGD-kontrollos klinikai vizsgálatban. A PDT + OM csoportban 133 beteget kezeltek. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fényérzékenységi reakció (69%), az oesophagealis stenosis (40%), a hányás (32%), a nem szívrendszeri eredetű mellkasi fájdalom (20%), a pyrexia (20%), a dysphagia (19%), a székrekedés (13%), a kiszáradás (12%) és az émelygés (11%) volt. Ezeknek a kedvezőtlen reakcióknak a többsége enyhe – közepes intenzitású volt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 5. táblázat szervrendszerenként és gyakoriság szerint csoportosítja a mellékhatásokat. A gyakoriságok a következők: nagyon gyakori (>1/10); gyakori (>1/100, <1/10); nem gyakori (>1/1000, <1/100); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: A porfimer-nátrium alkalmazásakor előforduló mellékhatások összefoglalása

<u>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</u>	
Nem gyakori:	Bronchitis, gombás körömfertőzés, sinusitis, bőrfertőzés
Nem ismert:	Pneumonia
<u>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</u>	
Nem gyakori:	Bazális-sejtes carcinomá, lentigo
<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek</u>	
Nem gyakori:	Leukocytosis
Nem ismert:	Anaemia
<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>	
Nem ismert:	Túlérzékenység
<u>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek</u>	
Nagyon gyakori:	Kiszáradás*
Gyakori:	Étvágytalanság, elektrolit-egyensúlyzavar
Nem gyakori:	Hypokalaemia
<u>Pszichés zavarok</u>	
Gyakori:	Szorongás, álmatlanság
Nem gyakori:	Nyugtalanág
<u>Idegrendszeri rendellenességek</u>	
Gyakori:	Fejfájás, paraesthesia, dysgeusia
Nem gyakori:	Szédülés, hypoaesthesia, remegés
<u>Szembetegségek</u>	
Nem gyakori:	Szem irritáció, szem oedema
Nem ismert:	Cataracta

<u>A fül és a labyrinthus betegségei</u>	
Nem gyakori:	Nagyothallás, tinnitus, súlyos tinnitus
<u>Szívbetegségek</u>	
Gyakori:	Tachycardia, mellkasi fájdalom
Nem gyakori:	Angina pectoris, pitvarfibrilláció, pitvarlebegés, mellkasi panaszok
<u>Érrendszeri betegségek</u>	
Nem gyakori:	Hypertensio, haemorrhagia, hőhullámok, hypotensio, orthostatikus hypotensio
Nem ismert:	Embolia, mélyvénás thrombosis, phlebitis
<u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek</u>	
Gyakori:	Mellhártyaizgadmány, pharyngitis, atelectasia, nehézlégzés
Nem gyakori:	Fulladás, nehézlégzés erőfeszítéskor, vérköpés, oxigénhiány, orrdugulás, felszippantásos tüdőgyulladás, termékeny köhögés, elégtelen légzés, légutakat gyulladása, zihálás
<u>Emésztőrendszeri betegségek</u>	
Nagyon gyakori:	Szerzett oesophagealis stenosis*, hányás*, dysphagia, székrekedés, hányinger*
Gyakori:	Csuklás, odynophagia, diarrhoea, dyspepsia, nyelőcsőfekély, felhasi fájdalom*, hasi fájdalom, haematemesis, nyelőcsőfájdalom, eructatio, melaena (haematochezia), nyelőcső rendellenesség, táplálék regurgitatio, hasi rigiditás, nyelőcsőgörcs, oesophagitis.
Nem gyakori:	Laza széklet, fekélyes oesophagitis, hasi diszkomfortérzés, hasi puffadás, alhasi fájdalom, szerzett pylorus stenosis, cserepes ajkak, colitis, flatulentia, gastritis, emésztőrendszeri haemorrhagia, halitosis, oesophagealis haemorrhage, nyelőcső perforatio.
Nem ismert:	Tracheo-oesophagealis fistula, gastrointestinalis necrosis
<u>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei</u>	
Nagyon gyakori:	Fényérzékenységi reakció
Gyakori:	Pruritus, bőrkiütés, bőrtörékenység, bőrelszíneződés, bőrfekély, dermatitis (hámlásos), száraz bőr, milia, makulapapuláris kiütés, papularis kiütés, hegesedés, bőr túlszíneződés, bőrsérülés, csomók a bőrön, csalánkiütés
Nem gyakori:	Hideg veríték, dermatitis, abnormális szőrnövekedés, zúzódásra való fokozott hajlam, keloid heg, éjszakai izzadás, fényérzékeny bőrkiütés, maculás bőrkiütés, hámló bőrkiütés, varasodás, fájó heg, vitiligo.
<u>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</u>	
Gyakori:	Hátfájás, fájdalom a végtagokban
Nem gyakori:	Izületi kontraktura, ízületi mozgáskorlátozottság, vázizom eredetű mellkasi fájdalom, plantaris fascitis
<u>Vese- és húgyúti betegségek:</u>	
Nem gyakori:	Vizeletvisszatartás
<u>A reproduktív rendszer és az emlő betegségei</u>	
Nem gyakori:	Gynaecomastia
<u>Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek</u>	
Nem gyakori:	Pigmentált naevus
<u>Általános rendellenességek, a beadást követő helyi reakciók</u>	
Nagyon gyakori:	Láz
Gyakori:	Hidegrázás, fáradtság
Nem gyakori:	Hőségérzet, erythema a beadás helyén, letargia, rossz közérzet, perifériás oedema, fájdalom, ujjbenyomatot megtartó oedema, hőmérséklet intolerancia, gyengeség
<u>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</u>	
Gyakori:	Csökkent testtömeg, megnövekedett testhőmérséklet
Nem gyakori:	Csökkent véralbuminszint, megnövekedett vérkloridszint, megnövekedett vérkarbamidszint, csökkent haematocritszint, csökkent haemoglobinszint,

csökkent oxigén saturatio, csökkent összfehérjesszint	
<u>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</u>	
Gyakori:	Beavatkozás utáni fájdalom, abrasio
Nem gyakori:	Hólyag, beavatkozás utáni haemorrhagia

*lásd a c. pontban.

c. Kiválasztott mellékhatások leírása

A PhotoBarr PDT + OM csoportnál jelentkező súlyosan kedvezőtlen események (SKE) közül 44 (23,1%) a kezeléshez társulónak volt tekinthető. A leggyakrabban jelentett, kezeléshez társuló súlyos mellékhatás (SMH) a kiszáradás (4%) volt, amely 5 betegnél jelentkezett. A betegek által észlelt SMH-k többségét emésztőrendszeri betegségek adták (8% - 11 beteg), konkrétan émelygés (3% - 4 beteg), hányás (3% - 4 beteg) és felhasi fájdalom (2% - 2 beteg).

A PhotoBarr PDT + OM csoportnál jelentett, kezeléshez társuló oesophagealis stenosis (beleértve az oesophagealis szűkületet és az oesophagealis stricturákat is) többségében enyhe vagy mérsékelt intenzitású volt (92%). A stricturák valamennyi előfordulását a kezeléshez társultnak tekintették, amelyek közül 1%-a volt súlyosnak mondható.

Az első kúránál 12% volt az oesophagealis stricturák előfordulási aránya. A második kúránál az előfordulási arány 32%-ra emelkedett – különösen azokon a területeken, ahol a második kezelés átfedést mutat az elsővel – és 10% volt a harmadik kúránál részesítettekénél. Ezek többsége enyhe - közepes intenzitású és 1-2 tágítással kezelhető volt. Nyolc százalékuk súlyos volt és több (6 - >10) tágítást tett szükségessé. Az oesophagealis stenosis kialakulása szteroidok alkalmazásával nem csökkenthető, illetve szüntethető meg.

4.9 Túladagolás

PhotoBarr

Nincsenek a PhotoBarr túladagolására vonatkozó adatok. Az ajánlott 2 mg/kg dózist, az egyetlen adagban való beadás helyett, kétszer adták be két napos időközben (10 betegnél), illetve háromszor két héten belül (1 beteg), minden észlelhető kellemetlen mellékhatás nélkül. A túladagolásnak a fényérzékenység időtartamára vonatkozó hatásai nem ismertek. A lézeres kezelést nem szabad alkalmazni, ha PhotoBarr-t túladagolták. Túladagolás esetén a beteg szemét és bőrét 90 napon keresztül óvni kell a közvetlen napfénytől és az erős beltéri megvilágítástól. Ekkor a betegnek tesztelnie kell a reziduális fényérzékenységet (lásd a 4.4 pontot). A porfimer-nátrium nem dializálható.

Léze fény

Néhány, superficiális endobronchiális daganatban szenvedő beteg az ajánlott fénydózis kétszeresében-háromszorosában részesült. Egynél életveszélyes nehézlégzés jelentkezett, a többinél semmilyen számottevő komplikáció nem lépett fel. A fény túladagolása esetén a tünetek fokozódása és a normál szövetek sérülése következhet be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A fotodinámiás/sugárzás terápiában használt érzékenyítők, ATC kód: L01XD01

Hatásmechanizmus

A porfimer-nátrium kettőtől-nyolc egységből álló láncokban egymáshoz kapcsolt porfirin egységek keveréke. A porfimer-nátrium citotoxikus hatásai fény- és oxigén-függőek. A PhotoBarr-ral végzett

fotodinámiás terápia (PDT) kétlépcsős eljárás. Az első lépés a PhotoBarr intravénás befecskendezése. A különböző szövetekből 4072 óra alatt kiválasztódik, viszont a daganatokban, a bőrben és a reticuloendothelialis rendszerben (beleértve a májat és a lépét) hosszabb ideig megmarad a porfimer-nátrium. A második lépcső az érintett terület 630 nm hullámhosszúságú lézertérrel történő megvilágítása. A kezelés során a daganat- és a diszplázias szövet-szelektivitás részben a porfimer-nátrium szelektív visszatartásával, de leginkább a szelektív megvilágítással érhető el. A porfimer-nátrium PDT kezelés az általa okozott sejtroncsolást a szabadgyökök folyamatos keletkezésével éri el. Szabadgyökök úgy keletkeznek, hogy a porfimer-nátrium elnyeli a fényt és gerjesztett állapotú porfirinné alakul. A porfimer-nátrium és a molekuláris oxigén közötti spin transzfer eredményeként szingulett oxigén képződhet. A szabadgyök reakciók következményeként viszont szuperoxid- és hidroxil-gyökök keletkezhetnek. A daganatsejtek elhalásának másik oka a tromboxán A_2 mediálta másodlagos érelzáródásból eredő ischaemiás nekrosis. A lézeres kezelés fotokémiai, és nem hőhatáson alapul. A nekrotikus reakció és a hozzá kapcsolódó gyulladásos válasz több nap alatt bontakozik ki.

Klinikai hatásosság

Egy kontrollált klinikai vizsgálat során egy PhotoBarr PDT + OM (omeprazol) betegcsoportot (n=183) hasonlítottak össze egy csak OM kezelésben részesített betegcsoporttal (n=70). A vizsgálatban csak azon betegek vehettek részt, akiknél a Barrett-oesophagus (BO) betegséghez biopszia által bizonyított HGD társult. A beteget kizárták a vizsgálatból, ha invazív nyelőcsőrákja volt, ha a nem melanómás bőrráktól eltérő rákja volt korábban, vagy ha a nyelőcsőre előzetesen már kapott PDT kezelést. Egyéb kizárási szempontba tartoztak azok a betegek akiknél knél ellenjavallt volt az omeprazol kezelés.

A PDT kezelésre randomizáltan kiválasztott betegek lassú (3-5 perc) intravénás injekció formájában kaptak PhotoBarr-t 2 mg/kg dózisban. A PhotoBarr injekció beadását egy vagy 2 lézertér kezelés követte. Az első lézertér kúrára 40-50 órával, a második kúrára – amennyiben az javallott volt 96-120 órával a befecskendezést követően került sor. A PhotoBarr befecskendezése előtt legalább 2 nappal kezdődött az omeprazol (20 mg naponta kétszer) adása. A csak OM kezelésben részesülő csoportba randomizált betegek szájon át kaptak omeprazolt (20 mg naponta kétszer) a vizsgálat időtartama alatt.

A betegeket mindaddig figyelték 3 havonta, amíg 4 egymást követő negyedéves endoszkópos biopszia HGD eredménye nem volt negatív, majd azt követően kétévenként addig, amíg az utolsónak felvett beteg esetében nem telt el a randomizálást követően egy legalább 24 hónapos nyomonkövetési időszak.

A PhotoBarr PDT + OM kezelés hatékonyan szüntette meg a BO betegeknél a HGD-t. A legalább 24 hónapos nyomonkövetési időszak után elvégzett végső elemzés szerint a PhotoBarr PDT + OM csoport betegeinek statisztikailag szignifikáns százalékánál (77%) következett be teljes HGD ablatio, a csak OM kezelést kapó betegek 39%-ával szemben ($p<0,0001$). A PDT + OM csoport betegeinek ötvenkét százaléka esetében volt normális a laphám, míg 59% esetében nem volt diszplázia, a csak OM kezelést kapó csoport betegeinek 7%-ával, illetve 14%-ával szemben ($p<0,0001$). Ezek az eredmények megerősítik a legalább 6 hónapos nyomonkövetési időszak után kapottakat, miszerint a PhotoBarr PDT + OM csoport betegeinek 72%-ánál következett be HGD ablatio a csak OM kezelést kapó betegek 31%-ával szemben. A betegek negyvenegy százaléka esetében normális volt a laphám, míg 49% esetében nem volt diszplázia.

A legalább kétéves nyomonkövetési időszak végére a PhotoBarr PDT + OM csoport betegeinek 13%-ánál alakult ki rák, a csak OM kezelést kapó betegek 28%-ával szemben az intent-to-treat (ITT) populációban. A PhotoBarr PDT + OM csoport esetében a rákig eljutó betegek aránya statisztikailag alacsonyabb volt, mint a csak OM kezelésben részesített csoportnál ($p=0,0060$). A túlélési görbék szerint a teljes nyomonkövetési időszak végére a PhotoBarr PDT + OM csoport betegeinél 83% volt a rákmentesség esélye, míg ugyanez csupán 53% volt a csak OM kezelést kapó betegeknél. A két kezelési ág túlélési görbéinek a log rank teszt alkalmazásával való összehasonlítása statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott az ITT populáció két csoportjának görbéi között ($p=0,0014$), amely a rák kialakulásának szignifikáns késedelmét jelzi.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A porfimer-nátrium farmakokinetikáját 12 endobronchiális rákban szenvedő beteg és 23 egészséges személy (11 férfi és 12 nő) esetében vizsgáltuk, akik 2 mg/kg porfimer-nátriumot kaptak lassú intravénás injekcióban. A plazmamintákat 56 napon keresztül vettük (betegek) vagy 36 napon keresztül (önkéntesek) az injekció után.

A betegeknél a plazma átlagos csúcskoncentrációja ($C_{\max}$) 79,6 µg/ml volt (tartomány: 39-222, CV. 61%), míg az önkéntesek esetében a $C_{\max}$ 40 µg/ml volt és az AUC_{inf} pedig 2400 µg/h/ml.

Eloszlás

In vitro a porfimer-nátrium mintegy 90%-a kötődik a humán szérumfehérjéhez, és független a koncentrációtól a 20 és 100 µg/ml tartományban.

Kiválasztás

A porfimer-nátrium lassan ürül ki a szervezetből, az átlagos CL_T az 0,859 ml/h/kg (CV 63%) a betegeknél.

A szérumszintek bi-exponenciális lefutást mutattak: egy lassú disztribúciós fázist és egy nagyon elhúzódó eliminációs fázist, ami körülbelül 24 órával az injekció beadását követően kezdődött el. Az átlagos kiválasztási felezési idő ($t_{1/2}$) 21,5 nap volt (CV% 26 %, tartomány 264-672) a betegeknél és 17 nap az önkénteseknél.

Speciális betegcsoportok

A vese és májkárosodás hatását a porfimer-nátriumnak való kitettségre még nem értékelték ki (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

A farmakokinetikai paraméterekben nem mutatkozott nemi különbség, kivéve a $t_{\max}$ -ot, amely körülbelül 1,5 óra volt nőknél és 0,17 óra férfiaknál mérve. Az injekció utáni 40-50 órában, a fényterápia elvégzését várható időpontjában a nők és a férfiak porfimer-nátrium farmakokinetikai profilja már nagyon hasonló volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Standard genotoxicitási tesztekben a porfimer-nátrium fény hiányában nem bizonyult mutagénnek. Fénnyel aktiválva, a porfimer-nátrium egyes in-vitro tesztekben mutagénnek bizonyult.

A reprodukciós toxikológiai vizsgálatok nem voltak elégségesek a porfimer-nátrium terhesség alatti biztonságosságának alátámasztásához, mivel nem történt fénnel való aktiválás. Ezen vizsgálatok során csak az értékelt (4 mg/kg vagy ennél nagyobb) intravénás dózisoknál és a klinikai alkalmazáshoz képest nagyobb (napi) gyakoriság mellett jelentkezett foetotoxicitás – de teratogén hatás nem – patkányokban és nyulakban.

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a PhotoBarr alkotóelemei elsődlegesen a széklettel választódnak ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Sósav (a pH beállításához)

Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por: 3 év.

Feloldás után: azonnal (3 órán belül) felhasználandó.

Feloldását követően a PhotoBarr-t azonnal (3 órán belül) fel kell használni és védeni kell a fénytől. A feloldást követően 23°C-on, 3 órán át marad kémiai és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontból a termék azonnal felhasználandó. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a feloldott termék alkalmazás előtti tárolás időtartamáért és annak körülményeire a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Gyermekektől elzárva tartandó.

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati dátum után ne használja a gyógyszert.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

75 mg por injekciós üvegben (I. típusú, 40 ml űrtartalmú injekciós üveg,), szürke butildugóval lezárva.

Csomagolás: 1 injekciós üveg dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Feloldással kapcsolatos utasítás

A PhotoBarr 75 mg injekciós üveg tartalmát 31,8 ml 5% glükóz injekciós oldatban kell feloldani úgy, hogy a végkoncentráció 2,5 mg/ml porfimer-nátrium legyen az injekciós oldatban.

Más oldószert ne használjon. A PhotoBarr oldatához más gyógyszerkészítményt nem szabad hozzáadni. Annyi PhotoBarr injekciós üveg tartalmát kell feloldani, hogy a beteg 2 mg/kg nagyságú adagot kapjon. A legtöbb esetben (75 kg-ig) két üveg PhotoBarr 75 mg elegendő. Egy PhotoBarr 15 mg injekciós üveg szükséges minden további 7,5 kg testtömeghez.

Kiömlések és ártalmatlanítás

A kiömlött PhotoBarr-t nedves ruhával kell feltörölni. Kerülni kell a bőrrel és szemmel való érintkezést, mivel potenciálisan fényérzékenységi reakciók léphetnek fel; ajánlatos gumikesztyűk és szemvédők alkalmazása.

A PhotoBarr csak egyszer használható fel, és az oldat fel nem használt részét ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Véletlen kitettség

A PhotoBarr nem elsődleges szem vagy bőrirritáló szer. Mindazonáltal, mivel potenciálisan fényérzékenységi reakciót okozhat, a PhotoBarr szem és/vagy bőr irritáló lehet az erős fény hatására. Fontos elkerülni az érintkezést a szemmel és bőrrel az elkészítés és/vagy adagolás ideje alatt. Mint a

kezeléses túlادagolás esetében, bármely olyan személyt védeni kell az erős fényhatásoktól, akit véletlenül túlzott kitettség ért.’

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/272/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 2004. március 25.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2009. március 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Franciaország

B A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ES HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

A forgalomba hozatali engedély egyeztetési az oktatási anyagokat az országos illetékes hatósággal, annak érdekében, hogy minden egészségügyi szakember aki felírni és/vagy előírni szándékozik a PhotoBarr gyógyszert rendelkezzen a következőkkel:

- Rendelvény kiadó útmutatója
- Rendelvény kiadó diaposzítív készlete
- Egészségügyi szakemberek adminisztrációs és monitorozási útmutatója
- Betegkártya
- Betegek útmutatója

A következő *kulcselemek*et kell szerepeltetni az oktatási dokumentumokban:

Rendelvény kiadó útmutatója és rendelvény kiadó diaposzítív készlete

- Az oktatási eszközök szerepe, hogy segítsék az orvosokat optimalizálni a porfimer kezelés előny/kockázat arányát.
- A betegeket NEM szabad porfimer kezelésnek alávetni ha:
 - o súlyos májbetegségben szenvednek;
 - o légcső vagy broncho-oesophageális fisztuláik vannak;
 - o feltételezhető egyes nagy erek kimaródása.
- Mérsékelt súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetében, csak gondos mérlegelést követően rendelhető
- A kezelés megkezdése előtt,
 - o meg kell állapítani a beteg bőrtípusát
 - o A betegekben tudatosítani kell a porfimer hosszú felezési idejét, és, hogy a vegyületet a fény aktiválja.

- o A betegeknek kerülniük kell az exponálást a fény hatásának 60-90 napig a PhotoBarr injekció beadása után.
- o Minden betegnek tudnia kell, hogy a porfimer a csak látható fény aktiválja, ezért az UV szűrőt tartalmazó krémek vagy az UV blokkoló napszemüvegek hatása nem érzékelhető ebben az esetben.
- o A betegeknek tudniuk kell a potenciális kockázatokról (bőr fototípus és májkárosodás).
- o Beteget utasítani kell, hogy forduljanak orvoshoz amennyiben fényérzékenység jeleit/tüneteit érzékelik magukon a porfimeres kezelés közben vagy után.

Egészségügyi szakemberek adminisztrációs és monitorozási útmutatója

- Fontos szigorúan követni az előírt lépéseket a porfimer beoldásánál és beadásánál.
- Fontos, hogy megfelelő fényadagot alkalmazzanak és a lézer beállítása szabályos legyen.
- A fel nem használt terméket és hulladékokat a helyi előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.
- Az egészségügyi szakembereknek tudniuk kell a terápia közben vagy után megjelenő esetleges mellékhatásokról és ezek kezeléséről.
- A beteget figyelmeztetni kell a hosszú távú mellékhatásokról, különösen a fényérzékenység tekintetében, és annak szükségéről, hogy ezek megjelenésekor forduljanak orvoshoz.
- Jegyezze fel a beteg bőrtípusát és az injekció dátumát a betegkártyára

Betegkártya

- A betegeknek fel kell mutatniuk ezt a kártyát minden kezelőorvosuknak.
- A betegeknek tudniuk kell azt, hogy a PhotoBarr
 - o A szervezetben marad 60-90 napig az injekció után
 - o A látható fény által lesz aktiválva
 - o Megnövekszik a fényérzékenység kockázata (érzékeny lesz a fényre)
 - o Az exponált bőr vörös lesz, a legtöbb esetben csak kényelmetlenséget okozva, de súlyos fényérzékenység is lehetséges
 - o A kereskedelemben forgalmazott napvédők készítmények nem alkalmasak a fényérzékenység megelőzésére
 - o A fényérzékenységet csak úgy lehet megelőzni, hogy kerüljük a kitételt a nap hatásának 90 napig a PhotoBarr injekció beadása után
- Önt nem szabad a PhotoBarr gyógyszerrel kezelni ha súlyos májbetegségben szenved (pl. májzsugorodás)
- Meg kell állapítani az Ön bőrtípusát
- A kártyán fenntartott hely, ahová az orvos feljegyzi a bőrtípust és az injekció dátumát.

Betegek útmutatója

- Rövid háttér és bevezetés a Barrett féle oesophagus és súlyos diszplázia kezelésébe
- Mi a fotodinámiás terápia?

- A betegeknek tájékoztatniuk kell orvosukat esetleges súlyos májbajokról **mielőtt** elkezdenék a kezelést.
- A betegeknek tudniuk kell azt, hogy a PhotoBarr
 - o A szervezetben marad 60-90 napig az injekció után
 - o A látható fény által lesz aktiválva
 - o Megnövekszik a fényérzékenység kockázata (érzékeny lesz a fényre)
 - o Az exponált bőr vörös lesz, a legtöbb esetben csak kényelmetlenséget okozva, de súlyos fényérzékenység is lehetséges
 - o A kereskedelemben forgalmazott napvédők készítmények nem alkalmasak a fényérzékenység megelőzésére
- A fényérzékenységet csak úgy lehet megelőzni, hogy kerüljük a kitélt a nap hatásának 90 napig a PhotoBarr injekció beadása után
- A betegeknek okvetlenül tájékoztatniuk kell orvosukat, ha napfény éri őket a PhotoBarr kezelés után.
- Van még néhány lehetséges mellékhatás, amelyekről a betegeknek tudniuk kell.

• EGYÉB FELTÉTELEK

Kockázatkezelési terv

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és további, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalomba Hozatali Engedély Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2.-verziójában foglaltakkal 2 és bármely ezt követő Kockázatkezelési Tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítéssel.

A CHMP Irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó Kockázatkezelési Rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egy időben bármely, adatai tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az aktuálisan elfogadott Biztonságossági Előírásra, Farmakovigilancia Tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel; ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az Európai Gyógyszer Ügynökség ezt indítványozza.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz - 15 mg

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

PhotoBarr 15 mg por oldatos injekcióhoz
Porfimer-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg porfimer-nátrium injekciós üvegenként. Feloldás után minden milliliter oldat 2,5 mg porfimer-nátriumot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sósav, nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

FELHASZNÁLHATÓ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
A feloldás után védeni kell a fénytől és 3 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/272/001

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

15 mg - 7 ml injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PhotoBarr 15 mg por oldatos injekcióhoz
Porfimer-nátrium
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

15 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz - 75 mg

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

PhotoBarr 75 mg por oldatos injekcióhoz
Porfimer-nátrium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg porfimer-nátrium injekciós üvegenként
Feloldás után minden milliliter oldat 2,5 mg porfimer-nátriumot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sósav, nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

FELHASZNÁLHATÓ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C hőmérsékleten tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A feloldás után azonnal fénytől védendő, és azonnal (3 órán belül) felhasználandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/272/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

75 mg - 40 ml injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PhotoBarr 75 mg por oldatos injekcióhoz
Porfimer-nátrium
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

75 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

PhotoBarr 15 mg por oldatos injekcióhoz Porfimer-nátrium

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PhotoBarr és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PhotoBarr alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a PhotoBarr-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PhotoBarr-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A PHOTOBARR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A PhotoBarr egy fénnel aktivált gyógyszer, amelyet a fotodinámiás terápiában (PDT) használnak, nem-égető hatású vörös lézerténnyel kombinálva. A PDT specifikusan megcélozza és megsemmisíti a rendellenes sejteket.

A PhotoBarr-t a súlyos diszplázia eltávolítására alkalmazzák (rendellenes változásokat mutató sejtek, amelyek növelik a rák kifejlődésének veszélyét), a Barrett oesophagus betegségben szenvedő pácienseknél.

2. TUDNIVALÓK A PHOTOBARR ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a PhotoBarr-t

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) porfimer-nátriumra vagy egyéb porfirinekre, vagy a PhotoBarr egyéb alkotóelemeire (ezek jegyzékét lásd a 6 részben, „Mit tartalmaz a PhotoBarr”)
- amennyiben porphyriája van
- ha nyílása van (fisztula) a nyelőcső és a légutak között
- amennyiben nyelőcsővéna ércsomók jelentkeznek Önnél, vagy más nagyerek kimaródását állapították meg
- amennyiben fekélyek vannak nyelőcsővében
- amennyiben súlyos máj vagy vesebetegségben szenved

Legyen nagyon elővigyázatos a PhotoBarr gyógyszerrel

Tájékoztassa orvosát, ha az alábbiak valamelyike vonatkoztatható Önre:

- ha Ön bármilyen más gyógyszert is szed (lásd alább)
- ha Ön máj vagy veseelégtelenségben szenved
- ha az Ön családjában előfordult szürkehályog
- ha Ön 75 éves vagy idősebb
- ha szív vagy tüdőbetegségben szenved vagy szenvedett

A kellő tapasztalat hiánya miatt, a PhotoBarr nem alkalmazható gyermekeknél és 18 év alatti serdülőkorúaknál.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Egyes más gyógyszerek, például az antibiotikumok vagy antidiabetikus termékek, növelhetik a fényérzékenységi reakciók kockázatát, .

A PhotoBarr alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal A lézeres kezelés hatásaként nyelési nehézségek (fájdalom, émelygés, hányás) jelentkeznek. Ezért néhány napon át (egyes esetekben akár 4 hétig is) csak folyékony táplálékot szabad fogyasztania. Ha lehetetlenné válik az étel vagy ital fogyasztása, vagy ha továbbra is hány, térjen vissza a klinikára orvosi kezelésre.

Terhesség és szoptatás

A PhotoBarrt a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. A PhotoBarr kezelés során és utána még legalább 90 napig a fogamzóképes korú nőknek megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

A PhotoBarr alkalmazása előtt abba kell hagynia csecsemője szoptatását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A fénykezelés során előfordulhat, hogy Ön nyugtatót kap. Ebben az esetben, Önnek kerülnie kell a szellemi éberséget igénylő tevékenységeket, mint pl. a gépjárművezetést és a gépek üzemeltetését.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A PHOTOBARR-T

Hogyan működik a fotodinámiás (PDT) terápia?

Egy PDT kúra egy PhotoBarr injekció beadásából és egy vagy két lézeres fénykezelésből áll. A válaszadási arány növelése érdekében előfordulhat, hogy akár három kezelésre is szükség lesz, amelyek között legalább 90 napnak kell eltelnie.

A PhotoBarr injekció: Ön kap egy intravénás PhotoBarr injekciót (2 mg/ttkg), majd 40-50 órával ezt követően megtörténik az érintett terület vörös lézerefénnyel való kezelése. A vöröses-barna oldatot lassan (3-5 perc alatt) adják be vénásan.

Kezelés lézerfényvel: Az Ön kezelőorvosa (nem égető hatású) vörös lézerfényt alkalmaz a z érintett testfelületre endoszkóp (a test egyes belső részeibe bepillantást engedő eszköz) segítségével. Elképzelt, hogy 96-120 órával a PhotoBarr befecskendezését követően Ön egy második lézeres kezelést is kap.

A kellemetlen érzés elkerülése érdekében Önnek nyugtatót adnak és helyi érzéstelenítést alkalmaznak.

Mit tegyek, ha lekéstem a lézeres kezelésemről?

A terápiához a gyógyszerre és a lézerfényre egyaránt szükség van. Ha kiderül, hogy Ön lekéste a lézeres kezelésre kiírt időpontot, akkor azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. A kezelés további menetéről a kezelőorvos dönt.

Hogyan előzhető meg a fényérzékenységi reakció

A fényérzékenységi reakció a PhotoBarr alkalmazásának egyik nagyon gyakori mellékhatása (3 betegből 2 esetében előfordul). Ez leégéshez hasonló reakcióként, a kezelésnek kitett bőr enyhe fokú bevörösödéseként jelentkezik (általában arcon és a kezeken). A PhotoBarr injekciót beadását követő **90 napig** Önnek vigyáznia kell arra, hogy ne tegye ki bőrét és szemét a fény hatásának. Ha Ön májbetegségben szenved, előfordulhat, hogy ez az időszak hosszabb lesz.

Mivel a PhotoBarr-t a fény vörös tartománya aktiválja, ezért az UV (ultraibolya) fényvédők nem nyújtanak védelmet a fényérzékenységi reakciók ellen

Közvetlen napfény:

Mielőtt megkapná a PhotoBarr injekciót, ellenőrizze, hogy otthonában van-e elég napellenző és függöny az erős napfény elleni védelemhez. Ha napközben a szabadba megy (ezeket az óvintézkedéseket felhős napokon és gépjárműben való utazás alkalmával is be kell tartani):

- a bőrfelület minél alaposabb takarása érdekében viseljen hosszú ujjú inget, nadrágot, zoknit, cipőt, kesztyűt és széleskarimájú kalapot
- szemének védelme érdekében viseljen sötét napszemüveget.
- Kezelőorvosának felkeresésekor vigyen magával védőruhát és napszemüveget, mert az injekció beadása után Ön azonnal fényérzékenyebbé válik.

Beltéri fény:

Önnek ügyelnie kell arra, hogy ne érje erős beltéri megvilágítás (fogászati lámpák, műtőlámpák, ernyő nélküli izzók közelről vagy neoncsövek).

A szervezetében lévő gyógyszer közömbösítésére irányuló természetes folyamatot azonban felgyorsíthatja azzal, hogy bőrét szórt beltéri megvilágításnak teszi ki. Önnek nem kell elsötétített helyen tartózkodnia.

Fényérzékenységi bőrvizsgálat

90 nappal a PhotoBarr injekció után, Önnek tesztelnie kell bőre fényérzékenységét a következő módon:

Vágjon egy kb. 5 cm-es lyukat egy papírzacskón és tegye azt fel a kezére vagy a könyökére (ne az arcára).

Tegye ki bőre egy kis területét 10 percig a napfény hatásának.

Egy nap után ellenőrizze, hogy a napfénynek kitett bőrfelületen nem jelent-e meg piros folt, duzzadás vagy hólyagosodás.

- Ha a fénynek kitett területen egy nap elteltével sem jelentkezik egyik tünet sem, akkor Ön fokozatosan visszatérhet normál kültéri tevékenységeihez, de a déli órákban csak korlátozottan tartózkodjék a napon.
- Ha a fenti tünetek bármelyike megjelenik, akkor további 2 héten át tartózkodjék az erős fénytől, majd végezze el ismét a bőrtesztet.

Amennyiben Ön naposabb helyen tölti a szabadságát, úgy ismét végezze el a bőrtesztet különösen akkor, ha bőrének egyes területeit nem érte napfény a PhotoBarr kezelés óta.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a PhotoBarr is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Minden PhotoBarr kezelésben részesített beteg fényérzékeny lesz, ezért kerülniük kell a közvetlen napfényt és az erős beltéri megvilágítást (lásd a 'Hogyan kerülhető el a fényérzékenységi reakció' című pontot').

Azonnal tájékoztassa orvosát:

- ha látásában változást érzékel Önnek fel kell keresnie szemorvosát.
- ha Ön egyáltalán nem képes nyelni vagy ismételtén hány
- hányás, a nyelőcső megfeszülése, nyelési nehézség, amely fájdalmas lehet, székrekedés, hányinger, láz, dehidratáció

A mellékhatások bizonyos gyakorisággal fordulhatnak elő, amelyeket a következőképpen határozzunk meg:

Nagyon gyakori	10 személy közül több mint 1-nél fordulnak elő
Gyakori	100 személy közül 1-10-nél fordulnak elő
Nem gyakori	1000 személy közül 1-10-nél fordulnak elő
Ritka	10 000 személy közül 1-10-nél fordulnak elő
Nagyon ritka	10 000 személy kevesebb mint 1-nél fordulnak elő
Nem ismert	A gyakoriság nem becsülhető meg a rendelkezésre álló adatokból

Nagyon gyakori mellékhatások

- láz
- fényérzékenységi reakciók
- hányás, hányinger
- a nyelőcső (oesophagus) megfeszülése, nyelési nehézség, amely fájdalmas lehet, székrekedés, dehidratáció

Gyakori mellékhatások

- hátfájdalom, kéz és lábfájás, kezelés miatti fájdalom
- fejfájás, idegességérzet, bizsergés, alvászavar.
- hasfeszülésgyomor-fájdalom, vérhányás ,
- nyelőcső rendellenessége, pl. fekély, irritáció vagy szűkület

- lágy széklet, időleges sötét kátrányos széklet, torokgyulladás, csuklás, bőfőgés.
- folyadék a mellkasban, mellkasi fájdalom, gyors szívverés, légszomj, hidegrázás magas láz miatt, reszketés, súlyvesztés, étvágy csökkenése, fáradtságérzet, ízérzékelés elvesztése
- bőrfekélyek, kiütés, viszketettség, csalánkiütés, bőrszín változása, vakaródzás, sebhely, rendellenes szövet, kidudorodások a bőrön, nagyon kicsi ciszták a bőrön, száraz és törekeny bőr.

Nem gyakori mellékhatások

- nehézlégzés, vér felköhögése, oxigénszint csökkenése, tüdőfertőzés, fulladás, légutak megduzzadása, folyadék a légutakban, légszomj fizikai tevékenység ideje alatt, zihálás, a homlok- és orrmelléküregek fertőzése, sok köpet felköhögése, vér felköhögése orrdugulás
- tüdőinfekció, sinus infekció
- mellkasi fájdalom vagy szívroham, magas vérnyomás vagy alacsony vérnyomás, mellkasi kényelmetlen érzés
- rendellenes vörvizesgálati eredmények, beleértve a megnövekedett fehérvérsejtszámot, az alacsony káliumszinteket
- vérzés, vérvesztés, megnövekedett hajlam lila foltok kialakulására
- mellek túlfejlődése férfiaknál, vizelési képtelenség, hőmérséklet intolerancia, hideg verejték, éjjeli izzadás
- általános megduzzadás, általános fájdalom, váz- és izomrendszeri mellkasi fájdalom, ízületek merevsége, a sarok gyulladása
- remegés, nyugtalanság, szédülés, zsibbadtság, hevízés, gyengeségérzés, rossz közérzet.
- hallásvesztés, fülszengés, szem megduzzadása, szemfájdalom,
- kiütés, pír az injekció helyén, köröm gombás fertőzése, bőrfertőzés, hólyagosodás, bőrviszketettség, keloid heg, sebhely fájdalom, varasodás, dudorok a bőrön, rendellenes szőrnövekedés

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások

- tüdőfertőzés
- csökkent vörövértesszám a vérben
- szürkehályog
- elváltozás a belekben, rendellenes járat a légcső és a nyelőcső között
- allergiás reakció
- vérrögök az erekben, a verőerek elzáródása, vénagyulladás

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A PHOTOBARR-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne használja fel a PhotoBarr-t a dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati dátum után.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Feloldás után, a PhotoBarr fénytől védendő, és azonnal (3 órán belül) felhasználandó. A feloldást követően 23°C-on, 3 órán át marad kémiai és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontból a termék azonnal felhasználandó. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, -akkor a feloldott termék alkalmazás előtti tárolás időtartamáért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a PhotoBarr

- A készítmény hatóanyaga a porfimer-nátrium. 15 mg porfimer-nátrium injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat minden millilitere 2,5 mg porfimer-nátriumot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: sósav és nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

Milyen a PhotoBarr készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A PhotoBarr vörösesbarna por, melyből oldatos injekció készíthető. Dobozonként egy egyszeri -felhasználásra szánt injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához..

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

PhotoBarr 75 mg por oldatos injekcióhoz Porfimer-nátrium

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PhotoBarr és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PhotoBarr alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a PhotoBarr-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PhotoBarr-t tárolni?
6. További információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Photobarr és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PhotoBarr a fotodinámiás terápiában (PDT) használt gyógyszer, amelyet nem-égető hatású, vörös lézertérnyel együtt alkalmaznak. A PDT specifikusan megcélozza és megsemmisíti a rendellenes sejteket.

A PhotoBarr-t a súlyos diszplázia eltávolítására alkalmazzák (rendellenes változásokat mutató sejtek, amelyek növelik a rák kifejlődésének veszélyét), a Barrett oesophagus betegségben szenvedő pácienseknél.

2. Tudnivalók a Photobarr alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a PhotoBarr-t

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) porfimer-nátriumra vagy egyéb porfirinekre, vagy a PhotoBarr egyéb alkotóelemeire (ezek jegyzékét lásd a 6 részben, "Mit tartalmaz a PhotoBarr")
- amennyiben porphyriája van
- ha nyílása van (fisztula) a nyelőcső és a légutak között
- amennyiben nyelőcsővéna ércsomók jelentkeznek Önnél, vagy más nagyerek kimaródását állapították meg
- amennyiben fekélyek vannak nyelőcsővében
- amennyiben súlyos máj vagy vesebetegségben szenved

Legyen nagyon elővigyázatos a PhotoBarr gyógyszerrel

Tájékoztassa orvosát, ha az alábbiak valamelyike vonatkoztatható Önre:

- ha Ön bármilyen más gyógyszert is szed
- ha Ön máj vagy veseelégtelenségben szenved
- ha az Ön családjában előfordult szürkehályog,
- ha Ön 75 éves vagy idősebb,
- meglévő vagy korábbi szív vagy tüdőbetegségben szenved

A kellő tapasztalat hiánya miatt, a PhotoBarr nem alkalmazható gyermekeknél és 18 év alatti serdülőkorúaknál.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Egyes más gyógyszerek, például az antibiotikumok és/vagy diabetikus termékek, növelhetik a fényérzékenységi reakciók kockázatát.

A PhotoBarr alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A lézeres kezelés hatásaként nyelési nehézségek (fájdalom, émelygés, hányás) jelentkeznek. Ezért néhány napon át (egyes esetekben akár 4 hétig is) csak folyékony táplálékot szabad fogyasztania.

Ha lehetetlenné válik az étel vagy ital fogyasztása, vagy ha továbbra is hány, térjen vissza a klinikára orvosi kezelésre.

Terhesség és szoptatás

A PhotoBarr a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. A PhotoBarr kezelés során és utána még legalább 90 napig a fogamzóképes korú nőknek megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

A PhotoBarr alkalmazása előtt abba kell hagynia csecsemője szoptatását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A fénykezelés során előfordulhat, hogy Ön nyugtatót kap. Ebben az esetben, Önnek kerülnie kell a szellemi éberséget igénylő tevékenységeket, mint pl. a gépjárművezetést és a gépek üzemeltetését.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A PHOTOBARR-T?

Hogyan működik a fotodinámiás (PDT) terápia?

Egy PDT kúra egy PhotoBarr injekció beadásából és egy vagy két lézeres fénykezelésből áll. A válaszadási arány növelése érdekében előfordulhat, hogy akár három kezelésre is szüksége lesz, amelyek között legalább 90 napnak kell eltelnie.

A PhotoBarr injekció: Ön kapegy PhotoBarr injekciót (2 mg/ttkg), majd 40-50 órával ezt követően megtörténik az érintett terület vörös lézerténnyel való kezelése. A vöröses-barna oldatot lassan (3-5 perc alatt) adják be vénásan.

Kezelés a lézerténnyel: Az Ön kezelőorvosa (nem égető hatású) vörös lézerténnyt alkalmaz a z érintett testfelületre endoszkóp (a test egyes belső részeibe bepillantást engedő eszköz) segítségével. Elképzelhető, hogy 96120 órával a PhotoBarr befecskendezését követően Ön egy második lézertén kezelést is kap. A kellemetlen érzés elkerülése érdekében Önnek nyugtatót adnak és helyi érzéstelenítést alkalmaznak

Mit tegyek, ha lekéstem a lézertén kezelésről?

A terápiához a gyógyszerre és a lézerténnyre egyaránt szükség van. Ha kiderül, hogy Ön lekésté a lézertén kezelésre kiírt időpontot, akkor azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. A kezelés további menetéről a kezelőorvos dönt.

Hogyan előzhető meg a fénytérzékenységi reakció

A fénytérzékenységi reakció a PhotoBarr alkalmazásának egyik nagyon gyakori mellékhatása (3 betegből 2 esetében előfordul). Ez leégéshez hasonló reakcióként, a kezelésnek kitett bőr enyhe fokú bevörösdéseként jelentkezik (általában arcon és a kezeken). A PhotoBarr injekciót követő **90 napig** Önnek vigyáznia kell arra, hogy ne tegye ki bőrét és szemét a fény hatásának. Ha Ön májbetegségben szenved, előfordulhat, hogy ez az időszak hosszabb lesz.

Mivel a PhotoBarr-t a fény vörös tartománya aktiválja, vagyis az UV (ultraibolya) fényvédők nem nyújtanak védelmet a fénytérzékenységi reakciók ellen

Közvetlen napfény:

(Mielőtt megkapná a PhotoBarr injekciót, ellenőrizze, hogy otthonában van-e elég napellenző és függöny az erős napfény elleni védelemhez. Ha napközben a szabadba megy, (ezeket az óvintézkedéseket felhős napokon és gépjárműben való utazás alkalmával is be kell tartani):

- a bőrfelület minél alaposabb takarása érdekében viseljen hosszúujjú inget, nadrágot, zoknit, cipőt, kesztyűt és széleskarmájú kalapot
- szemének védelme érdekében viseljen sötét napszemüveget.
- Kezelőorvosa felkéréséskor vigyen magával védőruhát és napszemüveget, mert az injekció beadása után Ön azonnal fénytérzékenyebb válik.

Beltéri fény:

Önnek ügyelnie kell arra, hogy ne érje erős beltéri megvilágítás (fogászati lámpák, műtőlámpák, erna nélküli izzók közlről vagy neoncsövek).

A szervezetében levő gyógyszer közömbösítésére irányuló természetes folyamatot azonban felgyorsíthatja azzal, hogy bőrét szórt beltéri megvilágításnak teszi ki. Önnek nem kell elsötétített helyen tartózkodnia.

Fénytérzékenységi bőrvizsgálat

90 nappal a PhotoBarr injekció után, Önnek tesztelnie kell bőrének fénytérzékenységét a következő módon:

Vágjon egy kb. 5 cm-es lyukat egy papírzacskón és tegye azt fel a kezére vagy a könyökére (ne az arcára).

Tegye ki bőre egy kis területét 10 percig a napfény hatásának.

Egy nap után ellenőrizze, hogy a napfénynek kitett bőrfelületen nem jelet-e meg piros folt, duzzadás vagy hólyagosodás.

- Ha a fénynek kitett területen egy nap elteltével sem jelentkezik egyik tünet sem, akkor Ön fokozatosan visszatérhet normál kültéri tevékenységeihez, de a déli órákban csak korlátozottan tartózkodjék a napon.
- Ha a fenti tünetek bármelyike megjelenik, akkor további 2 héten át tartózkodjék az erős fénytől, majd végezze el ismét a bőrtesztet.

Amennyiben Ön naposabb helyen tölti a szabadságát, úgy ismét végezze el a bőrtesztet különösen akkor, ha bőrének egyes területeit nem érte napfény a PhotoBarr kezelés óta.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a PhotoBarr is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Minden PhotoBarr kezelésben részesített beteg fényérzékeny lesz, ezért kerülniük kell a közvetlen napfényt és az erős beltéri megvilágítást (lásd a 'Hogyan kerülhető el a fényérzékenységi reakció' című pontot').

Azonnal tájékoztassa orvosát:

- ha látásában változást érzékel Önnek fel kell keresnie szemorvosát.
- ha Ön egyáltalán nem képes nyelni vagy ismételt hány
- hányás, a nyelőcső megfeszülése, nyelési nehézség, amely fájdalmas lehet, székrekedés, hányinger, láz, dehidratáció

A mellékhatások bizonyos gyakorisággal fordulhatnak elő, amelyeket a következőképpen határozzunk meg:

Nagyon gyakori	10 személy közül több mint 1-nél fordulnak elő
Gyakori	100 személy közül 1-10-nél fordulnak elő
Nem gyakori	1000 személy közül 1-10-nél fordulnak elő
Ritka	10.000 személy közül 1-10-nél fordulnak elő
Nagyon ritka	10.000 személy kevesebb mint 1-nél fordulnak elő
Nem ismert	A gyakoriság nem becsülhető meg a rendelkezésre álló adatokból

Nagyon gyakori mellékhatások

- láz
- fényérzékenységi reakciók
- hányás, hányinger
- a nyelőcső (oesophagus) megfeszülése, nyelési nehézség, amely fájdalmas lehet, székrekedés, dehidratáció

Gyakori mellékhatások

- hátfájdalom, kéz és lábfájás, kezelés miatti fájdalom
- fejfájás, idegességérzet, bizsergés, alvászavar.
- hasfeszülésgyomorfájdalom, vérhányás,
- nyelőcső rendellenessége, pl. fekély, irritáció vagy szűkület

- lágy széklet, időleges sötét kátrányos széklet, torokgyulladás, csuklás, böfögés.
- folyadék a mellkasban, mellkasi fájdalom, gyors szívverés, légszomj, hidegrázás magas láz miatt, reszketés, súlyvesztés, étvágy csökkenése, fáradtságérzet, ízérzékelés elvesztése
- bőrfekélyek, kiütés, viszketettség, csalánkiütés, bőrszín változása, vakaródzás, sebhely, rendellenes szövet, kidudorodások a bőrön, nagyon kicsi ciszták a bőrön, száraz és törekeny bőr.

Nem gyakori mellékhatások

- nehézlégzés, vér felköhögése, oxigénszint csökkenése, tüdőfertőzés, fulladás, légutak megduzzadása, folyadék a légutakban, légszomj fizikai tevékenység ideje alatt, zihálás, a homlok- és orrmelléküregek fertőzése, sok köpet felköhögése, vér felköhögése orrdugulás
- tüdőinfekció, sinus infekció
- mellkasi fájdalom vagy szívroham, magas vérnyomás vagy alacsony vérnyomás, mellkasi kényelmetlen érzés
- rendellenes vörvizesgálati eredmények, beleértve a megnövekedett fehérvérsejtszámot, az alacsony káliumszinteket
- vérzés, vérvesztés, megnövekedett hajlam lila foltok kialakulására
- mellék túlfejlődése férfiaknál, vizelési képtelenség, hőmérséklet intolerancia, hideg verejték, éjjeli izzadás
- általános megduzzadás, általános fájdalom, váz- és izomrendszeri mellkasi fájdalom, ízületek merevsége, a sarok gyulladása
- remegés, nyugtalanság, szédülés, zsibbadtság, hevízés, gyengeségérzés, rossz közérzet.
- hallásvesztés, fülszengés, szem megduzzadása, szemfájdalom,
- kiütés, pír az injekció helyén, köröm gombás fertőzése, bőrfertőzés, hólyagosodás, bőrviszketettség, keloid heg, sebhely fájdalom, varasodás, dudorok a bőrön, rendellenes szőrnövekedés

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások

- tüdőfertőzés
- csökkent vörövértesszám a vérben
- szürkehályog
- elváltozás a belekben, rendellenes járat a légcső és a nyelőcső között
- allergiás reakció
- vérrögök az erekben, a verőerek elzáródása, vénagyulladás

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A PHOTOBARR-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ne használja fel a PhotoBarr-t a dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati dátum után

Feloldás után a PhotoBarr oldat a fénytől védendő, és azonnal (3 órán belül) felhasználandó. A feloldást követően 23°C-on, 3 órán át marad kémiaiilag és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontból a termék azonnal felhasználandó. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, -akkor a feloldott termék alkalmazás előtti tárolás időtartamáért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a PhotoBarr

- A készítmény hatóanyaga a porfimer-nátrium. Minden injekciós üveg 75 mg porfimer-nátriumot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: sósav és/vagy nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

Milyen a PhotoBarr készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A PhotoBarr vörösesbarna por, amelyből oldatos injekció készíthető.

Dobozonként egy egyszeri felhasználásra szánt injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.