

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

PhotoBarr 15 mg stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 15 mg af porfímeratríum. Eftir uppleysingu inniheldur hver ml af lausn 2,5 mg af porfímeratríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Dökkrautt til rauðbrúnt frostþurrkað duft eða klumpur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mælt er með ljóshrifameðferð með PhotoBarr til að fjarlægja misvöxt á háu stigi (high-grade dysplasia, HGD) hjá sjúklingum með Barretts vélindisbólgu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ljóshrifameðferð með PhotoBarr á aðeins að vera beitt af lækni eða undir leiðsögn læknis með reynslu af leysimeðferð með holsjá. Þetta lyf má aðeins nota ef til staðar eru aðstæður og starfsfólk sem hefur reynslu í að meta og veita meðferð við bráðaofnæmi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af PhotoBarr er 2 mg á hvert kg líkamsþyngdar.

Uppleyst Porfímeratríumlausn (ml) = $\frac{\text{þyngd sjúklings (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x þyngd sjúklings

Eftir uppleysingu er PhotoBarr dökkrauð til rauðbrún, ógegnislaus.

Aðeins skal nota lausn sem inniheldur engar agnir og er ekki sjáanlega skemmd.

Ljóshrifameðferð með PhotoBarr er tveggja þrepa ferli sem krefst bæði lyfjagjafar og ljóss. Ein ljóshrifameðferð samanstendur af einni sprautu og einni eða tveimur lýsingum.

Ef HDG frumuvöxturinn heldur áfram má veita fleiri meðferðir (að hámarki þrjár meðferðir með að lágmarki 90 daga hléi) til að auka svörunina. Ávinning af þessu verður að meta á móti hættunni á aukinni tíðni þregslamyndunar (sjá kafla 4.8 og kafla 5.1).

Framvinda yfir í krabbamein tengdist fjölda PDT meðferða sem veittar voru. Sjúklingar sem fengu eina PDT meðferð voru í meiri hættu á framvindu yfir í krabbamein en þeir sjúklingar sem fengu tvær eða þrjár meðferðir af PDT (50% á móti 39% og 11%).

Aðferð við lyfjagjöf

Leiðbeiningar um upplausn fyrir inngjöf er að finna í kafla 6.6.

Læknar eiga að hafa fengið þjálfun í ljóshrifameðferð (PDT). Í fyrsta þrepi PDT er PhotoBarr sprautað hægt í bláæð. Annað þrep meðferðarinnar er lýsing með leysiljósi 40-50 klukkustundum eftir að gefin er sprauta með PhotoBarr. Sjúklingar kunna að fá aðra leysiljósameðferð 96-120 klukkustundum eftir lyfjagjöf.

PhotoBarr á að gefa inn með einni hægri inngjöf í bláæð á 3 til 5 mínútum. Ef því er sprautað óvart utan bláæðar getur það skaðað vef við bláæðina. Því ætti að gæta að því að koma í veg fyrir blæðingu utan æðar við sprautustað. Ef það blæðir utan æðar, skal verja svæðið fyrir ljósi í að minnsta kosti 90 daga. Ekki er vitað til þess að sprauta með öðru efni þar sem verður blæðing utan æðar komi að gagni.

Um það bil 40-50 klukkustundum eftir að PhotoBarr er gefið, ætti að gefa ljós með ljósleiðaradreifi í gegnum miðrás miðjunarblöðru. Hvort valinn er ljósleiðari eða blöðrudreifir fer eftir lengd vélindasvæðisins sem meðferðinni er beint að (Tafla 1).

Tafla 1. Samspil ljósleiðaradreifis/blöðru^a

Barretts slímhimna til meðferðar (cm)	Stærð ljósleiðaradreifis (cm)	Stærð blöðruops (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Þegar hægt er ætti meðferðin að ná til nokkurra sentímetra af heilbrigðum vef á hvorum enda Barretts vélindans.

Ljósskammtar

Ljósavakningu er stjórnað með heildarmagni gefins ljóss. Markmiðið er að beina ljósinu að og meðhöndla öll HDG svæðin og alla lengd Barretts vélindans. Ljósskammturinn er 130 Joules/cm (J/cm) af lengd dreifis þegar miðjunarblöðru er beitt. Samkvæmt forklínískum rannsóknum er fullnægjandi ljósstyrkur fyrir samsetningu blöðru/dreifis á bilinu 175-270mW/cm dreifis.

Til að reikna út ljósskammtinn á effinfarandi ljósskömmunarjafna við um alla ljósleiðaradreifa:

$$\text{Ljósskammtur (J/cm)} = \frac{\text{styrkleiki dreifans (W)} \times \text{meðferðartími (sek)}}{\text{lengd dreifis (cm)}}$$

Í töflu 2 eru gefnar upp stillingar sem nota á til að gefa skammtinn á sem skemmstum tíma (m.v. ljósstyrk 270 mW/cm). Annar kostur (m.v. ljósstyrk 200 mW/cm) er einnig sýndur þar sem það reynist nauðsynlegt til að hægt sé að nota leysi með heildarafkastagetu innan 2,5 W.

Tafla 2. Afkastageta ljósleiðara og meðferðartími
130 J/cm af lengd dreifis þegar miðjunarblaðra er notuð

Lengd blöðruops (cm)	Lengd dreifis (cm)	Ljósstyrkur (mW/cm)	Nauðsynleg afkastageta dreifis ^a (W)	Meðferðar-tími (sek)	Meðferðar-tími (mín:sek)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Mæling gerð með því að setja dreifinn á kaf í skálina í aflmælinum og með því að auka hægt leysistyrkinn. Athugið: Ekki ætti að vera þörf fyrir meira en 1,5 sinnum nauðsynlegt dreifiafl frá leysinum. Ef þörfin er meiri ætti að fara yfir búnaðinn.

Stutta ljósleiðaradreifa ($\leq 2,5$ cm) skal nota við fyrstu meðferð hnökra með 50 J/cm dreifilengd áður en venjulegri blöðrudreifingarmeðferð er beitt í fyrstu leysiljósmeðferð eða fyrir aðra meðferð „helgidaga“ við fyrri meðferð. Í þessari meðferð er ljósleiðaradreifinn notaður án blöðru, og nota skal ljósstyrk 400 mW/cm. Í töflu 3 er listi yfir ljósleiðarastyrk og meðferðartíma við 400 mW/cm ljósstyrk.

Tafla 3. Stuttir ljósleiðaradreifar til notkunar án miðjunarblöðru til að gefa 50 J/cm af dreifilengd við 400 mW/cm ljósstyrk

Lengd dreifis (cm)	Nauðsynleg afkastageta dreifis ^a (W)	Meðferðartími (sek)	Meðferðartími (mín:sek)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^aMæling gerð með því að setja dreifinn á kaf í skálina í aflmælinum og með því að auka hægt leysistyrkinn. Athugið: Ekki ætti að vera þörf fyrir meira en 1,5 sinnum nauðsynlegt dreifiafl frá leysinum. Ef þörfin er meiri ætti að fara yfir búnaðinn.

Fyrsta ljósmeðferð

Fyrsta ljósmeðferð nær til að hámarki 7 cm af Barretts slímhimnu með því að nota miðjunarblöðru og ljósleiðaradreifi af viðeigandi stærð (Tafla 1). Þegar unnt er, skal meðferðarsvæðið sem tekið er til fyrstu meðferðar ná til allra HDG svæða. Einnig skulu vera, þegar unnt er, nokkrir millimetrar heilbrigðs vefs til beggja enda vélindahlutans við fyrstu meðferð. Hnúta skal meðhöndla áður með því að beita litlum skömmum 50 J/cm lengdar dreifis með stuttum ($\leq 2,5$ cm) ljósleiðaradreifi beint á hnútana og síðan með hefðbundinni meðferð eins og lýst er hér að ofan.

Endurteknar ljósmeðferðir

Veita má aðra leysiljósmeðferð á hluta sem hefur áður verið meðhöndlaður en er með „helgidag“ (þ.e. svæði sem ekki sýnir nægilega slímhimnusvörum) með því að beita stuttum ljósleiðaradreifi $\leq 2,5$ cm með léttum skammti 50 J/cm af dreifilengd (sjá Töflu 3). Meðferðaráætlunin er tekin saman í Töflu 4. Hjá sjúklingum með Barretts vélinda > 7 cm að stærð skal beita annarri PDT meðferð á þann hluta Barretts þekjunnar sem eftir er minnst 90 dögum síðar.

Tafla 4. Afbrigðilegur frumvöxtur á háu stigi í Barretts vélinda ≤ 7 cm

Aðferð	Rannsóknar dagur	Ljósabúnaður	Meðferðarmarkmið
PhotoBar lyfjagjöf	1. dagur	Á ekki við	Upptaka ljósnaemingarefnis
Leysiljósmeðferð	3. dagur ^a	3, 5 eða 7 cm blaðra (130 J/cm)	Ljósvakning
Leysiljósmeðferð	5. dagur	Stuttur ($\leq 2,5$ cm) ljósleiðaradreifir (50 J/cm)	Aðeins meðferð „helgidaga“

^aAðgreinanlegir hnútar fá í fyrstu ljósmeðferð 50 J/cm (með því að beita stuttum dreifi) áður en ljósmeðferð með blöðru er beitt.

Sjúklingar mega fá aðra PDT meðferð minnst 90 dögum eftir fyrstu meðferð; gefa skal áður meðhöndluðum hluta sem enn sýnir HDG eða nýjum hluta ef Barretts hlutinn var upphaflega > 7 cm að lengd allt að þrjár PDT meðferðir (90 dagar að minnsta kosti á milli hversrar sprautu). Bæði hluta sem eftir eru sem og nýja hluta má taka fyrir í sömu ljósmeðferðartíma (tímum) ef lengd hluta til meðferðar með samsetningu blöðru/dreifis er ekki meiri en 7 cm. Ef hluti vélinda sem hefur áður verið meðhöndlaður hefur ekki læknað nægilega og/eða vefjafræðilegt mat á sýnum er ekki ljóst, má fresta síðari PDT meðferðum í 1-2 mánuði til viðbótar.

Sérstök aðgæsla til að tryggja nákvæma skömmtun PhotoBarr og/eða ljósskammta skiptir sköpum þar sem misreiknaður skammtur lyfs eða ljóss getur leitt til minni virkni meðferðar eða valdið sjúklingnum tjóni. Ljósmeðferð með PhotoBarr skal lækni gefa sem hefur hlotið þjálfun í notkun holsjár við PDT meðferð og aðeins í aðstöðu sem er búin viðunandi tækjabúnaði.

Ákveðnir sjúklingahópar

Börn

Ekki er mælt með notkun PhotoBarr fyrir börn yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun.

Eldri sjúklingar (≥ 65 ára að aldri)

Ekki er þörf á að miða skammtastærð við aldur.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir porfimernatríumi hafa ekki verið könnuð (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á útsetningu fyrir porfimernatríumi hafa ekki verið könnuð (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu, öðrum porfýrínum eða fyrir einhverju hjálparefna.

Porfýría.

Alvarleg skerðing á nýrna- og/eða lifrastarfsemi.

Æðahnútar í vélinda eða maga eða sjúklingar með sár í vélinda sem eru >1 í þvermál.

Barka-vélindisfistill eða berkju-vélindisfistill.

Grunur um fleiður á stórum æðum vegna hættu á mikilli, mögulega banvænni blæðingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun og sérstaklega öryggi PDT meðferðar með PhotoBarr hefur ekki verið staðfest í sjúklingum sem hafa frábendingu gegn eða koma ekki til greina fyrir brottnám vélinda. Ljósfrífameðferð með PhotoBarr hefur eingöngu verið rannsökuð hjá sjúklingum sem ekki þjást af alvarlegum sjúkdómum, svo sem hjartabilun á háu stigi eða alvarlegum lungnasjúkdómi sem gæti komið í veg fyrir að sjúklingar komi til greina til að gangast undir skurðaðgerð.

Í klínískum prófum var PhotoBarr PDT meðferðin aðeins prófuð hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð sem felur í sér brottnám slímhimnu. Öryggi og virkni hefur ekki verið metin hjá sjúklingum sem fengið hafa misheppnaða meðferð til að fjarlægja staðbundnar slímhimnur.

Aldraðir

Sjúklingar eldri en 75 ára eiga frekar á hættu að fá meintilvik sem tengjast öndun svo sem fleiðruvökva og mæði.

Lungna- eða hjartasjúkdómar

Sjúklinga með lungna- eða hjartasjúkdóma eða þá sem hafa fengið slíka sjúkdóma ætti að meðhöndla með varúð. Þeir sjúklingar kunna að vera í meiri hættu um að þróa meintilvik sem tengjast hjarta og

lungum svo sem hjartsláttartruflanir, hjartaöng, mæði, hósta, fleiðruvökva, kokbólgu, lungnasamfall og vessaþurrð (sjá einnig kafla 4.8).

Ljósnaemi

Allir sjúklingar sem fá PhotoBarr verða ljósnaemir og verða að gæta varúðar til að forðast að húð og augu verði fyrir beinu sólarljósi eða sterku ljósi innandyrna (frá skoðunarlömpum, þar með taldir tannlæknalampar, skurðstofulampar, óvarðar ljósaperur nálægt, neónljós, o.s.frv.) í að minnsta kosti 90 daga eftir meðferðina þar sem sumir sjúklingar eru áfram ljósnaemir í allt að 90 daga eða meira. Á þessi tímabili ættu sjúklingar að vera með dökk sólgleraugu utandyra sem hleypa að meðaltali <4% af hvítu ljósi í gegn. Ljósnaemið stafar af ljósvirkum efnum sem verða eftir í líkamanum, og er þau að finna í allri húðinni. Hins vegar er gagnlegt að húðin verði fyrir umhverfisljósi innandyrna þar sem ljósbleikiferli gerir lyfjaafganginn smám saman óvirkan. Þess vegna ættu sjúklingar ekki að hafast við í myrkvöðu herbergi á þessu tímabili og ætti að hvetja þá til að bera húð sína fyrir umhverfisljósi innandyrna. Stig ljósnaemis er mismunandi eftir líkamssvæðum og fer eftir hversu mikið húðin er vön ljósi. Áður en húðsvæði verður fyrir beinu sólarljósi eða sterku ljósi innandyrna, ætti sjúklingurinn að prófa ljósnaemi vegna lyfjaafgangs. Það ætti að láta lítið svæði húðarinnar verða fyrir sólarljósi í 10 mínútur. Vefir umhverfis augun kunna að vera viðkvæmari og því ætti ekki að prófa í andliti. Ef ekki verður vart við ljósnaemisviðbrögð (hörundsroða, bjúg, blöðrumyndun) innan sólarhrings má sjúklingurinn smám saman taka upp að nýju hefðbundna útiveru, með því að gæta áfram varúðar í fyrstu og auka smám saman það ljós sem kemst að húðinni. Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram á prófsvæðinu ætti sjúklingurinn að gæta áfram varúðar í 2 vikur áður en prófað er á ný. Ef sjúklingar ferðast til annarra landsvæða þar sem er meira sólskin, ættu þeir að prófa aftur ljósnaemi sitt. Hefðbundin UV (útfjólublá) sólarvörn gerir ekkert gagn til varnar gegn ljósnaemisviðbrögðum þar sem ljósvakning verður við sjáanlegt ljós.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki eru fyrir hendi neinar upplýsingar um lyfjahvörf og öryggi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Miðað við vísbendingar um brotthvarf ljósvirkra efna um lifur/gallblöðru getur alvarleiki viðbragða við ljóseitrun og varanleiki ljósnaemis hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, á hvaða stigi sem er, verið aukinn. Ekki má nota PhotoBarr fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingum með lítið eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi skal gerð skilmerkileg grein fyrir því að það tímabil þar sem gera skal sérstakar varúðarráðstafanir, eins og lýst er hér að neðan, getur varað lengur en 90 daga.

Viðbrögð í augum

Ráðleggja skal sjúklingum að ráðfæra sig við augnlækni ef þeir finna fyrir breytingum á sjón eftir PhotoBarr PDT meðferð.

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um bráð ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðafnæmi. Ef fram koma ofnæmisviðbrögð, skal gera viðeigandi ráðstafanir (samkvæmt hefðbundnu verklagi) og ekki endurtaka ljóshrifameðferðina (PDT). Þetta lyf má aðeins nota ef til staðar eru aðstæður og starfsfólk sem hefur reynslu í að meta og veita meðferð við bráðafnæmi.

Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta

Afleiðing PDT meðferðar kann að vera að sjúklingar kvarti undan brjóstverkjum undir bringubeini vegna bólgu á meðferðarsvæðinu. Þessi sársauki kann að vera nægilega alvarlegur til að réttlæta ávísun ópíumverkjalyfs til skamms tíma.

Þrengsli í vélinda

Forðast skal notkun barkstera til sjúkdómsvarnar til að minnka þrengslamyndun meðan á PDT meðferð stendur, þar sem sýnt hefur verið fram á að notkun þeirra hefur ekki minnkað og kann að auka þrengslamyndun.

Næring sjúklinga

PhotoBarr PDT meðferð veldur iðulega kyngingartregðu, kyngingarsársauka, ógleði og uppköstum. Því ætti að ráðleggja sjúklingum að vera á fljótandi fæði fyrstu dagana (í allt að 4 vikur) eftir leysiljósmeðferðina. Ef neysla matar/drykks verður ómöguleg eða uppköst eru endurtekin, skal ráðleggja sjúklingum að koma aftur á heilbrigðisstofnunina til að láta meta ástand sitt og fá vökva í æð ef þörf krefur.

Notkun á undan eða eftir geislameðferð

Ef nota á PDT meðferð á undan eða eftir geislameðferð, ætti að gera ráð fyrir nægum tíma á milli meðferðanna til að tryggja að bólgur af völdum fyrstu meðferðar hafi hjaðnað áður en næsta meðferð hefst.

Blóðsegarek

Aukin hættu getur verið á hættu á blóðsegareki einkum hjá langvarandi legusjúklingum, eftir stórar aðgerðir og aðra áhættuþætti blóðsegareks.

Eftirfylgni

Upplýsingar um áhrif PhotoBarr til lengri tíma (umfram 2 ár) eru ekki fyrir hendi sem stendur. Einnig ætti lækni sem sér um meðferðina að vera kunnugt um möguleikann á flagningsofvexti og hættuna á að krabbamein sé vangreint. Því ætti að halda áfram viðeigandi og ströngu eftirliti þrátt fyrir hugsanlega enduruppbyggingu hluta eða allrar eðlilegrar flöguþekju með speglun. Í klínískum rannsóknum með PhotoBarr var haft eftirlit á þriggja mánaða fresti, eða á sex mánaða fresti þegar fjórar vefsýnatökur í röð sýndu ekki lengur neinn afbrigðilegan frumvöxt á háu stigi (sjá kafla 5.1). Hafa skal til hliðsjónar leiðbeiningar sem fyrir hendi eru um meðferð og eftirlit.

4.5 Milliverkun við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með PhotoBarr til að kanna lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við önnur lyf.

Rannsókn til að kanna lyfjahrifamilliverkanir hefur sýnt að barksterar sem gefnir eru samfara PDT meðferð til að draga úr myndun þrengsla geta minnkað öryggi meðferðarinnar.

Það er mögulegt að samtímis notkun annarra ljósnæmra efna (t.d. tetracyklín, sulfónamíð, fenótíasín, súfónýlúrealyf sem valda blóðsykurskort, tíasíð þvagræsilyf, griseofúlvíni og flúórórkinólón) gætu aukið ljósnæmisviðbrögð.

PhotoBarr PDT meðferð veldur beinum innanfrumuskaða með því að koma af stað keðjuverkunum sem skaða innanfrumuveggi og hvatbera. Vefjaskaði verður einnig vegna blóðþurrðar af völdum æðaprengingavirkni blóðflagna og kekkjunar og segamyndunar. Rannsóknir á dýrum og frumuræktun hefur gefið vísbendingar um að mörg virk efni gætu hafa breytt áhrifum PDT meðferðar, en mögulegum dæmum um það er lýst hér að neðan. Ekki eru fyrir hendi neinar upplýsingar um menn til að styðja eða hrekja þessa möguleika. Gert er ráð fyrir að samsett efni sem slökkva á virkum súrefnistegundum eða eyðileggja sameindastofna eins og dímetýl sulfaníð, beta-karótín, vínandi og mannítól, dragi úr virkni PDT meðferðar. Forklínísk gögn benda einnig til þess að vefjablóðþurrð, allopúrínól, kalsíum gangnalokar og sumir prostaglandín efnasamtengingarhemlar gætu hamlað PhotoBarr PDT meðferð. Lyf sem minnka storknun, æðasamdrátt eða blóðflagnasamloðun, t.d. trombóxan A₂ hemlar, gætu dregið úr virkni PDT meðferðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Ekki eru til neinar klínískar upplýsingar um notkun porfímernatríums á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum eru ekki fullnægjandi með tilliti til meðgöngu, þroska fóstursvísis/fósturs, þroska í eða eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Það ætti ekki að nota

profímernatríum á meðgöngu nema það sé klárlega nauðsynlegt. Konur á barneignaraldri ættu að nota virka getnaðarvörn á undan, á meðan og í að minnsta kosti 90 daga eftir meðferð.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort porfímernatríum skilst út í brjóstamjólk. Porfímernatríum berst í mjólk hjá rottum. Hætta ætti brjóstagjöf áður en meðhöndlun hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Það getur þurft að gefa deyfingu meðan á PDT meðferðinni stendur og því ætti að gæta varúðar á eftir. Sjúklingar ættu ekki að aka eða nota vélar eftir ljósmeðferðina ef þeir hafa verið deyfðir fyrir hana.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt um öryggi

Allir sjúklingar sem fá PhotoBarr verða ljósnæmir og verða að gæta varúðar til að forðast sólarljós og sterkt ljós innandyr (sjá kafla 4.4). Í opinni lyfjahvarfafræðilegri rannsókn fundu allir 24 heilbrigðir einstaklingarnir fyrir ljónæmisviðbrögðum sem lýstu sér einkum í hörundsroðautbrotum og bjúg og voru væg eða hófleg. Ljónæmisviðbrögðin komu fyrst og fremst fram í andliti, á höndum og hálsi, en það eru svæði húðarinnar sem mest hætta er á að verði óvart fyrir sólarljósi. Önnur minna algeng húðeinkenni komu fram á svæðum þar sem ljónæmisviðbrögð komu fram, svo sem aukinn hárvöxtur, aflitun húðarinnar, húðhnútar, hrukkumyndun og viðkvæm húð. Þessi einkenni geta stafað af sýndarporfýríu (tímabundin porfýría í húð af völdum lyfja). Tíðni og eðli ljónæmisviðbragða í þessari rannsókn eru ólík skráðum tilfellum í fyrri klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum (u.þ.b. 20%) eða skráðum tilfellum vegna notkunar PhotoBarr á markaði (< 20%). Mögulegt er að löng vera í ljósi á klínísku rannsóknardeildinni eða slysleg vera í sólarljósi eftir útskrift geti valdið hárrí tíðni ljónæmisviðbragða. Virkari lífsstíll heilbrigðra og tiltölulega yngri einstaklinga miðað við krabbameinssjúklinga kann að stuðla að þessum ljónæmisviðbrögðum.

PhotoBarr PDT ásamt ómeprazól (PDT + OM) meðferð var borin saman við hóp sem fékk aðeins ómeprazól (aðeins OM), í Barretts vélinda með HGD klínískum samanburðarrannsóknum. 133 sjúklingar fengu meðferð í PDT + OM hópnum. Algengustu aukaverkanir sem fram komu voru ljónæmisviðbrögð (69%), þrengsl í vélinda (40%), uppköst (32%), brjóstverkur sem stafar ekki frá hjarta (20%), hiti (20%), kynþingartregða (19%), hægðatregða (13%), vessaþurrð (12%) og ógleði (11%). Meirihluti þessara skráðu aukaverkana voru vægar eða hóflegur.

b. Tafla með samantekt aukaverkana

Skráðar aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan í Töflu 5, raðað eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind: mjög algengar (>1/10); algengar (>1/100, <1/10); sjaldgæfar (>1/1000, <1/100); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)..

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5. Samantekt um aukaverkanir við porfímernatríumi

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Berkjubólga, sveppasýking í nögglum, skútabólga, sýking í húð

Tíðni ekki þekkt: Lungnabólga

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

Sjaldgæfar: Grunnfrumukrabbamein, brúnn litaður blettur á húð (lentigo)

<u>Blóð og eitlar</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hvítfrumnafjölgun
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blóðleysi
<u>Ónæmiskerfi</u>	
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Ofnæmi
<u>Efnaskipti og næring</u>	
<i>Mjög algengar:</i>	Vessaþurrð*
<i>Algengar:</i>	Minnkuð matarlyst, blóðsaltaójafnvægi
<i>Sjaldgæfar:</i>	Kalíumbrestur
<u>Geðræn vandamál</u>	
<i>Algengar:</i>	Kvíði, svefnleysi
<i>Sjaldgæfar:</i>	Eirðarleysi
<u>Taugakerfi</u>	
<i>Algengar:</i>	Höfuðverkur, náladofi, bragðtruflun
<i>Sjaldgæfar:</i>	Sundl, skert húðtilfinning, skjálfti
<u>Augu</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Augnerting, augnbjúgur
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Drer
<u>Eyru og völundarhús</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Heyrnarleysi, eyrnasuð, aukið eyrnasuð
<u>Hjarta</u>	
<i>Algengar:</i>	Hraðtaktur, brjóstverkur
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hjartaöng, gáttatif, gáttaflökt, óþægindi fyrir brjósti
<u>Æðar</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Háþrýstingur, blæðing, hitasteypa, lághrýstingur, réttstöðuþrýstingsfall
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blóðrek, segamyndun í djúpstæðri bláæð, bláæðabólga
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>	
<i>Algengar:</i>	Fleiðruvökvi, kokbólga, lungnasamfall, mæði
<i>Sjaldgæfar:</i>	Köfnunartilfinning, áreynslumæði, blóðhósti, vefildisskortur, nefstífla, ásvelgingarlungnabólga, virkur hósti, öndunarbæling, slímmyndun í öndunarvegi, blásturshljóð í lungum
<u>Meltingarfæri</u>	
<i>Mjög algengar:</i>	Áunnin þrengsli í vélinda*, uppköst*, kyngingartregða, hægðatregða, ógleði*
<i>Algengar:</i>	Hiksti, kyngingarsársauki, niðurgangur, meltingarópægindi, verkur í efri hluta kviðarhols*, kviðverkir, blóðuppköst, verkur í vélinda, ropi, sortusaur (blæðing í hægðum), vélindakvilli, bakflæði, stífur kviður, krampar í vélinda, bólga í vélinda.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Lausar hægðir, bólga í vélinda með sárum, óþægindi í kviðarholi, uppþemba, verkur í neðra kviðarholi, áunnin skeifugarnarþrengsli, sprungur á vörum, ristilbólga, vindgangur, magabólga, blæðingar í maga og þörmum, andremma, blæðingar í vélinda, rof á vélinda.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Barka- og vélindafistill, drep í meltingarfærum
<u>Húð og undirhúð</u>	
<i>Mjög algengar:</i>	Ljósnaemisviðbrögð
<i>Algengar:</i>	Kláði, útbrot, húðstökkvi, aflitun húðar, sár á húð, húðbólga með skinnflagnungi, þurr húð, hyrnigrjón, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, ör, litarútfelling húðar, húðlökun, húðhnökri, ofsakláði
<i>Sjaldgæfar:</i>	Kaldsviti, húðbólga, óeðlilegur hárvöxtur, aukin tilhneyging til að fá mar, örbrigslaör, nætursviti, ljósnaem útbrot, dílótt útbrot, hreisturútbrot, hrúður,

örasársauki, skallablettur.	
<u>Stoðkerfi og stoðvefur</u>	
<i>Algengar:</i>	Bakverkur, verkur í útlim
<i>Sjaldgæfar:</i>	Liðamótakreppa, minnkað hreyfisvið liðs, verkir í beinagrindarvöðvum brjósts, iljarfellsbólga
<u>Nýru og þvagfæri</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Þvagteppa
<u>Æxlunarfæri og brjóst</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstastækkun
<u>Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Litaður fæðingarblettur
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	
<i>Mjög algengar:</i>	Hiti
<i>Algengar:</i>	Kuldahrollur, þreyta
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hitatilfinning, hörundsroði við stungustað, svefnsýki, lasleiki, þjágur á útlimum, verkur, potþjágur, hitaóþol, slappleiki
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>	
<i>Algengar:</i>	Megrun, aukinn líkamshiti
<i>Sjaldgæfar:</i>	Aukið albúmín, aukið blóðklóríð, aukið blóðþvagefni, minni blóðkornaskil, minni blóðrauði, minni súrefnismettun, heildarprotín minnkað
<u>Áverkar og eitranir</u>	
<i>Algengar:</i>	Verkur eftir meðferð, hrúfl
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blöðrur, blæðing eftir meðferð

*sjá lið c.

c. Lýsing á nokkrum aukaverkunum

Meðal alvarlegra aukaverkana (serious adverse events, SAEs) í PhotoBarr PDT + OM hópnum, voru 44 (23,1%) taldar tengjast meðferðinni. Algengasta þekkta alvarlega aukaverkunin sem tengdist meðferðinni var vessaþurrð (4%) hjá 5 sjúklingum. Meirihluti alvarlegra aukaverkana voru meltingartruflanir (8% - 11 sjúklingar), nánar tiltekið ógleði (3% - 4 sjúklingar), uppköst (3% - 4 sjúklingar) og verkur í efra hluta kviðarhols (2%) hjá tveimur sjúklingum.

Meirihluti vélindisþrengsla sem tengdust meðferðinni (þar með talin þrenging vélindans og þrengsli í vélinda) sem fundust í PhotoBarr PDT + OM hópnum voru væg eða hófleg (92%). Öll tilfelli þrengsla voru talin tengjast meðferðinni en þar af voru 1% talin alvarleg.

Í fyrstu lotu meðferðar var tíðni tilfella um þrengsli í vélinda 12%. Tíðni tilfella jókst í 32% þegar önnur meðferð var gefin, sérstaklega á svæðum þar sem önnur meðferð tók til svæða sem tekin voru í fyrstu meðferð og var tíðnin 10% hjá þeim sem fengu þriðju meðferð. Meirihluti þeirra voru væg eða hófleg og voru viðráðanleg með 1-2 víkkunaraðgerðum. Átta af hundraði voru alvarleg og kröfðust margra (6 - >10) víkkunaraðgerða. Ekki er hægt að minnka eða koma í veg fyrir myndun vélindisþrengsla með notkun sterylýfja.

4.9 Ofskömmtnun

PhotoBarr

Ekki eru til neinar upplýsingar um ofskömmtnun PhotoBarr. Í stað einnar inngjafar eins og mælt var fyrir um var ráðlagði skammturinn sem nam 2 mg/kg gefinn inn tvisvar með tveggja daga millibili (10 sjúklingar) og þrisvar á tveimur vikum (1 sjúklingur), án þess að fram kæmu meinsvaranir. Áhrif ofskömmtnunar á lengd ljósnæmis eru óþekkt. Ekki ætti að veita leysimeðferð ef gefinn er of stór skammtur af PhotoBarr. Ef ofskammtað er, ætti sjúklingur að verja augu sín og húð fyrir beinu

sólarljósi eða sterku ljósi innandyrna í 90 daga. Eftir það ættu sjúklingar að prófa ljósnæmi vegna lyfjaafgangs (sjá kafla 4.4.).
Porfímeratríum er ekki hægt að fjarlægja með himnuskilun.

Leysar

Tvöfaldir og þrefaldir ráðlagðir ljósaskammtar hafa verið gefnir nokkrum sjúklingum með yfirborðsæxli í berkjum. Einn sjúklingur fékk lífshættulega mæði og hinir fengu enga merkjanlega aukakvilla. Búast má við auknum einkennum og að eðlilegur vefur skaddist vegna ofskömmtunar ljóss.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Lyfjameðferðarflokkur: Næmar notaðir í ljóshrifa-/geislameðferð, ATC flokkur: L01XD01

Verkunarmáti

Porfímeratríum er blanda porfýríneininga sem eru tengdar saman í keðju tveggja til átta eininga. Frumueitrunaráhrif porfímeratríums eru háð ljósi og súrefni. Ljósmeðferð með PhotoBarr er tveggja þátta ferli. Í fyrsta þætti er PhotoBarr sprautað í bláæð. Það skilst út úr ýmsum vefjum á 40-72 klst. en æxli, húð og líffæri netþekjuvefjakerfisins (þar með lifur og milta) geyma porfímeratríum lengur. Lýsing meðferðarsvæðisins með leysiljósi með bylgjulengd 630 nm er annar þáttur meðferðarinnar. Val á vef til meðferðar í æxli eða afbrigðilegum frumuvexti verður að hluta vegna handahófskenndrar geymslu porfímeratríums en aðallega vegna valbundinnar ljósgjafar. Frumuskaði sem verður vegna porfímeratríum PDT er afleiðing útbreiðslu stakefnahvarfa. Myndun stakefna kann að hefjast eftir að porfímeratríum dregur í sig ljós og myndar óstöðugt porfyrín. Spunaflutningur úr porfímeratríum í súrefnissameind getur síðan myndað súrefni. Síðari stakefnahvörf geta myndað ofuroxíð- og hýdroxýlstakefni. Æxlisfrumudauði verður einnig vegna dreps af völdum blóðþurrðar eftir æðalokun sem virðist vera að hluta vegna losunar A₂ tromboxans. Leysimeðferðin framkallar ljósefnafræðileg áhrif, ekki varmaáhrif. Drepið og bólgusvörun sem því tengist myndast á nokkrum dögum.

Klínísk verkun

Í klínískri samanburðarrannsókn var PhotoBarr PDT + OM (ómeprasól) hópur sjúklinga borinn saman við hóp sjúklinga sem aðeins fengu OM. Til að taka þátt í þessari rannsókn þurftu sjúklingar að vera með staðfestan misvöxt á háu stigi (HGD) í Barretts vélindisbólgu (BO) með sýnatöku. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef til staðar var ífarandi krabbamein í vélinda, ef þeir höfðu áður fengið krabbamein önnur en sortuæxli eða ef þeir höfðu áður fengið PDT meðferð í vélinda. Einnig voru sjúklingar sem talið var óráðlegt að gengjust undir ómeprasólmeðferð útilokaðir.

Sjúklingar sem valdir voru af handahófi í PDT meðferð fengu PhotoBarr í skammti sem nam 2 mg/kg líkamsþyngdar með hægri innspýtingu í bláæð í 3 til 5 mínútur. Ein eða 2 leysiljósmeðferðir voru gefnar eftir innsprautun PhotoBarr. Fyrri leysiljósagjöfin var 40-50 klst. eftir sprautun og seinni ljósgjöfin, ef þörf var á, var 96-120 klst. eftir sprautun. Byrjað var að gefa ómeprazol samtímis (20 mg tvisvar á dag) minnst 2 dögum fyrir PhotoBarr sprautuna. Sjúklingar sem voru af handahófi settir í „aðeins OM“ hópinn fengu ómeprazol 20 mg tvisvar á dag um munn allan rannsóknartímann.

Fylgst var með sjúklingum á 3 mánaða fresti þar til 4 holsjárýnatökur í röð gerðar til eftirfylgni á þriggja mánaða fresti voru neikvæðar hvað varðar HDG og síðan tvisvar á ári þar til síðasti sjúklingurinn hafði verið metin í eftirfylgni í minnst 24 mánuði.

PhotoBarr PDT + OM reyndist árangursríkt til að eyða HDG hjá sjúklingum með BO. Í lokaragreiningu sem gerð var eftir minnst 24 mánaða eftirfylgni, sýndi tölfræðilega marktækt hlutfall sjúklinga (77%) í PhotoBarr PDT + OM hópnum með algjöra upprætingu HDG miðað við 39% sjúklinga í „aðeins OM“ hópnum ($p < 0,0001$). 52% sjúklinga í PDT + OM hópnum voru með eðlilega

flögufrumuþekju á meðan 59% höfðu ekki afbrigðilegan frumuvöxt miðað við 7% og 14% í ,aðeins OM' hópnum, hvor um sig ($p < 0,0001$). Þessar niðurstöður staðfesta þær sem fengust eftir minnst 6 mánaða eftirfylgni sem sýndi fram á eyðingu HDG hjá 72% sjúklinga í PhotoBarr PDT + OM hópnum miðað við 31% í ,aðeins OM' hópnum. 41% sjúklinga var með eðlilega flögufrumuþekju og 49% höfðu ekki afbrigðilegan frumuvöxt.

Í lok minnst tveggja ára eftirfylgni höfðu 13% sjúklinga í PhotoBarr PDT + OM hópnum síðar fengið krabbamein miðað við 28% í ,aðeins OM' hópnum meðal þeirra sem fengu meðferð. Hlutfall sjúklingar í PhotoBarr PDT + OM hópnum sem síðar fengu krabbamein var tölfræðilega lægra heldur en í ,aðeins OM' hópnum ($p = 0,0060$). Línurit um lífslíkur gáfu til kynna að í lok eftirfylgnitímabilsins væru 83% líkur á að sjúklingar í PhotoBarr PDT + OM hópnum væru lausir við krabbamein miðað við 53% líkur hjá sjúklingum í ,aðeins OM' hópnum. Samanburður með log-röðunarprófi á lífunarlínuritunum eftir meðferðarúræðin tvö sýndi tölfræðilega marktækan mun á milli lína hópanna sem fengu meðferð ($p = 0,0014$), sem sýnir að verulega hefur hægt á framgangi yfir í krabbamein.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf porfímeratríums hafa verið rannsökuð hjá 12 sjúklingum með krabbamein í berkjum og 23 heilbrigðum einstaklingum (11 körlum og 12 konum) sem gefið var 2 mg/kg af porfímeratríum með hægri inndælingu í bláæð. Blóðvökvásýni voru tekin allt að 56 dögum (sjúklingar) eða 36 dögum (sjálfbóðaliðar) eftir inndælingu.

Hjá sjúklingum var meðalgildi hámarks blóðvökvastyrks ($C_{\max}$) 79,6 µg/ml (CV 61%, bil 39-222), en hjá sjálfbóðaliðum var $C_{\max}$ 40 µg/ml og $AUC_{\inf}$ var 2400 µg/h/ml.

Dreifing

Binding porfímeratríums *in vitro* við mannablóðvatnsprotín er um 90% og óháð styrk á milli 20 og 100 µg/ml.

Brotthvarf

Profímeratríum er losað hægt úr líkamanum, með meðaltímann CL_T 0,859 ml/klst./kg (CV 53%), hjá sjúklingum. Sundrun í blóði var samkvæmt tvöföldu veldisfalli, með hægum dreifingarfasa og mjög löngum útskilnaðarfasa sem hófst um það bil sólarhring eftir gjöf. Að meðaltali var helmingunartími útskilnaðar ($t_{1/2}$) 21,5 dagar (CV 26 %, bil 264-672) hjá sjúklingum og 17 dagar hjá sjálfbóðaliðum.

Ákveðnir hópar

Áhrif skertar starfsemi nýrna og lifrar við útsetningu fyrir porfímeratríumi hafa ekki verið könnuð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Kyn hafði engin áhrif á lyfjahlvörfabreytur nema $t_{\max}$, sem var um það bil 1,5 klst. hjá konum og 0,17 klst. hjá körlum. Þegar ljósvakning átti að eiga sér stað, 40-50 klst. eftir inndælingu, voru lyfjahlvörf porfímeratríums hjá körlum og konum mjög lík.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Porfímeratríum olli ekki stökkbreytingum í stöðluðum prófum erfðaeiturhrifa án ljóss. Með ljósvakningu var porfímeratríum stökkbreytandi í sumum *in vitro* prófum.

Eitrunarpróf á æxlun voru ekki fullnægjandi til að öruggt sé að nota porfímeratríum á meðgöngu, þar sem engin ljósvakning hafði verið notuð. Í þeim prófum komu fram fósturskemmdir, en ekki vansköpun, hjá rottum og kaninum aðeins á metnum skömmtum í bláæð (meira en eða jafnt of 4 mg/kg) og við meiri tíðni (daglega) en borið var saman við í klínískri notkun.

Forklínískar rannsóknir benda til þess að útskilnaður porfímeratríumþátta eigi sér einkum stað með saur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Saltsýra (til sýrustigsjöfnunar)

Natríumhýdroxíð (til sýrustigsjöfnunar)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Duft: 3 ár.

Eftir upplausn: notist strax (innan 3 klukkustunda).

Eftir að PhotoBarr hefur verið leyst upp, skal nota það strax (innan 3 klukkustunda) og verja það gegn ljósi. Efnafræðilegur og eðlisfræðilegur stöðugleiki meðan á notkun stendur hefur verið staðfestur í 3 klukkustundir við 23°C. Með tilliti til örverufræði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymsluþol meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

Notið ekki eftir fyrningardagsetningu sem prentuð er á ytri umbúðir og hettuglasið á eftir FYRNIÐ.

Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir upplausn lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

15 mg duft í hettuglasi (glér af gerð I, 7 ml rúmmál) með grárri bútýl-hettu.

Stærð pakkningar: 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar fyrir endurupplausn

Innihald 15 mg hettuglass af PhotoBarr á að leysa upp með 6,6 ml af 5% glúkósalausn til innsprautunar, sem leiðir til endanlegs porfímernatríumstyrks sem nemur 2,5 mg/ml í lausninni sem gefa á inn.

Notið ekki önnur efni til upplausnar. Blandið ekki PhotoBarr saman við önnur lyf í sömu lausn.

Innihald nógu margra hettuglása af PhotoBarr skal leysa upp til að gefa sjúklingi skammt sem svarar til 2 mg/kg. Fyrir flesta sjúklinga (allt að 75 kg) nægja tvö 75 mg hettuglös af PhotoBarr. Eitt 15 mg hettuglas af PhotoBarr þarf fyrir hver auka 7,5 kg líkamsþyngdar.

Lekar og förgun

Ef PhotoBarr lekur niður skal að þurrka það upp með votum klút. Forðast skal snertingu við húð og augu vegna möguleikans á ljósnæmisviðbrögðum við útsetningu fyrir ljósi, mælt er með notkun gúmmihanska og hlífðargleraugna.

PhotoBarr er eingöngu einnota og ónotaðri lausn skal farga.

Ónotuðu efni eða úrgangi skal farga í samræmi við kröfur sem gerðar eru á hverjum stað.

Snerting fyrir slysi

PhotoBarr er hvorki beint augnertandi né húðertandi efni. Vegna getu þess til að valda ljósnæmi gæti PhotoBarr hins vegar verið augn- og/eða húðertandi í nærveru bjarts ljóss. Mikilvægt er að forðast að efnið komist í snertingu við augu og húð meðan á framleiðslu og/eða inngjöf þess stendur. Vernda ber manneskju fyrir ljósi sem óvart hefur komist í snertingu við of mikið af lyfinu. Líkt og þegar um meðferðarfræðilegan ofskammt er að ræða.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/272/001/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu leyfisveitingar: 25. mars 2004

Dagsetning fyrstu endurnýjunar: 4. mars 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.lyfjastofnun.is>

1. HEITI LYFS

PhotoBarr 75 mg stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 75 mg af porfímernatríum. Eftir uppleysingu inniheldur hver ml af lausn 2,5 mg af porfímernatríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Dökkrautt til rauðbrúnt frostþurrkað duft eða klumpur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mælt er með ljóshrifameðferð með PhotoBarr til að fjarlægja misvöxt á háu stigi (high-grade dysplasia, HGD) hjá sjúklingum með Barretts vélindisbólgu.

4.2 Skammtar og inngjöf

Ljóshrifameðferð með PhotoBarr á aðeins að vera beitt af lækni eða undir leiðsögn læknis með reynslu af leysimeðferð með holsjá. Þetta lyf má aðeins nota ef til staðar eru aðstæður og starfsfólk sem hefur reynslu í að meta og veita meðferð við bráðaofnæmi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af PhotoBarr er 2 mg á hvert kg líkamsþyngdar.

Uppleyst Porfímernatríumlausn (ml) = $\frac{\text{þyngd sjúklings (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x þyngd sjúklings

Eftir uppleysingu er PhotoBarr dökkrauð til rauðbrún, ógegnisla lausn.

Aðeins skal nota lausn sem inniheldur engar agnir og er ekki sjáanlega skemmd.

Ljóshrifameðferð með PhotoBarr er tveggja þrepa ferli með bæði lyfjagjöf og ljósi. Ein ljóshrifameðferð samanstendur af einni sprautu og einni eða tveimur lýsingum.

Ef HDG frumuvöxturinn heldur áfram má veita fleiri meðferðir (að hámarki þrjár meðferðir með að lágmarki 90 daga hléi) til að auka svörunina. Ávinning af þessu verður að meta á móti hættunni á aukinni tíðni þregslamyndunar (sjá kafla 4.8 og kafla 5.1).

Framvinda yfir í krabbamein tengdist fjölda PDT meðferða sem veittar voru. Sjúklingar sem fengu eina PDT meðferð voru í meiri hættu á framvindu yfir í krabbamein en þeir sjúklingar sem fengu tvær eða þrjár meðferðir af PDT (50% á móti 39% og 11%).

Aðferð við lyfjagjöf

Leiðbeiningar um upplausn fyrir inngjöf er að finna í kafla 6.6.

Læknar eiga að hafa fengið þjálfun í ljóshrifameðferð (PDT). Í fyrsta þrepi PDT er PhotoBarr sprautað hægt í bláæð. Annað þrep meðferðarinnar er lýsing með leysiljósi 40-50 klukkustundum eftir að gefin er sprauta með PhotoBarr. Sjúklingar kunna að fá aðra leysiljósameðferð 96-120 klukkustundum eftir lyfjagjöf.

PhotoBarr á að gefa inn með einni hægri inngjöf í bláæð á 3 til 5 mínútum í magni sem nemur 2 mg/kg af líkamsþyngd. Ef því er sprautað óvart utan bláæðar getur það skaðað vef við bláæðina. Því ætti að gæta að því að koma í veg fyrir blæðingu utan æðar við sprautustað. Ef það blæðir utan æðar, skal verja svæðið fyrir ljósi í að minnsta kosti 90 daga. Ekki er vitað til þess að sprauta með öðru efni þar sem verður blæðing utan æðar komi að gagni.

Um það bil 40-50 klukkustundum eftir að PhotoBarr er gefið, ætti að gefa ljós með ljósleiðaradreifi í gegnum miðrás miðjunarblöðru. Hvort valinn er ljósleiðari eða blöðrudreifir fer eftir lengd vélindasvæðisins sem meðferðinni er beint að (Tafla 1).

Tafla 1. Samspil ljósleiðaradreifis/blöðru^a

Barretts slímhimna til meðferðar (cm)	Stærð ljósleiðaradreifis (cm)	Stærð blöðruops (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Þegar hægt er ætti meðferðin að ná til nokkurra sentímetra af heilbrigðum vef á hvorum enda Barretts vélindans.

Ljósskammtar

Ljósavakningu er stjórnað með heildarmagni gefins ljóss. Markmiðið er að beina ljósinu að og meðhöndla öll HDG svæðin og alla lengd Barretts vélindans. Ljósskammturinn er 130 Joules/cm (J/cm) af lengd dreifis þegar miðjunarblöðru er beitt. Samkvæmt forklínískum rannsóknum er fullnægjandi ljósstyrkur fyrir samsetningu blöðru/dreifis á bilinu 175-270mW/cm dreifis.

Til að reikna út ljósskammtinn á eftirfarandi ljósskömmtnarjafna við um alla ljósleiðaradreifa:

$$\text{Ljósskammtur (J/cm)} = \frac{\text{styrkleiki dreifans (W)} \times \text{meðferðartími (sek)}}{\text{lengd dreifis (cm)}}$$

Í töflu 2 eru gefnar upp stillingar sem nota á til að gefa skammtinn á sem skemmstum tíma (m.v. ljósstyrk 270 mW/cm). Annar kostur (m.v. ljósstyrk 200 mW/cm) er einnig sýndur þar sem það reynist nauðsynlegt til að hægt sé að nota leysi með heildarafkastagetu innan 2,5 W.

Tafla 2. Afkastageta ljósleiðara og meðferðartími 130 J/cm af lengd dreifis þegar miðjunarblaðra er notuð

Lengd blöðruops (cm)	Lengd dreifis (cm)	Ljósstyrkur (mW/cm)	Nauðsynleg afkastageta dreifis ^a (W)	Meðferðar-tími (sek)	Meðferðar-tími (mín:sek)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Mæling gerð með því að setja dreifinn á kaf í skálina í aflmælinum og með því að auka hægt leysistyrkinn. Athugið: Ekki ætti að vera þörf fyrir meira en 1,5 sinnum nauðsynlegt dreifiafl frá leysinum. Ef þörfin er meiri ætti að fara yfir búnaðinn.

Stutta ljósleiðaradreifa ($\leq 2,5$ cm) skal nota við fyrstu meðferð hnökra með 50 J/cm dreifilengd áður en venjulegri blöðrudreifingarmeðferð er beitt í fyrstu leysiljósmeðferð eða fyrir aðra meðferð „helgidaga“ við fyrri meðferð. Í þessari meðferð er ljósleiðaradreifinn notaður án blöðru, og nota skal ljósstyrk sem nemur 400 mW/cm. Í töflu 3 er listi yfir ljósleiðarastyrk og meðferðartíma við 400 mW/cm ljósstyrk.

Tafla 3. Stuttir ljósleiðaradreifar til notkunar án miðjunarblöðru til að gefa 50 J/cm af dreifilengd við 400 mW/cm ljósstyrk

Lengd dreifis (cm)	Nauðsynleg afkastageta dreifis ^a (W)	Meðferðartími (sek)	Meðferðartími (mín:sek)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^aMæling gerð með því að setja dreifinn á kaf í skálina í aflmælinum og með því að auka hægt leysistyrkinn. Athugið: Ekki ætti að vera þörf fyrir meira en 1,5 sinnum nauðsynlegt dreifiafl frá leysinum. Ef þörf er meiri ætti að fara yfir búnaðinn.

Fyrsta ljósmeðferð

Fyrsta ljósmeðferð nær til að hámarki 7 cm af Barretts slímhimnu með því að nota miðjunarblöðru og ljósleiðaradreifi af viðeigandi stærð (Tafla 1). Þegar unnt er, skal meðferðarsvæðið sem tekið er til fyrstu meðferðar ná til allra HDG svæða. Einnig skulu vera, þegar unnt er, nokkrir millimetrar heilbrigðs vefs til beggja enda vélindahlutans við fyrstu meðferð. Hnúta skal meðhöndla áður með því að beita litlum skömmum 50 J/cm lengdar dreifis með stuttum ($\leq 2,5$ cm) ljósleiðaradreifi beint á hnútana og síðan með hefðbundinni meðferð eins og lýst er hér að ofan.

Endurtekin ljósmeðferð

Veita má aðra leysiljósmeðferð á hluta sem hefur áður verið meðhöndlaður en er með „helgidag“ (þ.e. svæði sem ekki sýnir nægilega slímhimnsvörun) með því að beita stuttum ljósleiðaradreifi $\leq 2,5$ cm með léttum skammti 50 J/cm af dreifilengd (sjá Töflu 3). Meðferðaráætlunin er tekin saman í Töflu 4. Hjá sjúklingum með Barretts vélinda > 7 cm að stærð skal beita annarri PDT meðferð á þann hluta Barretts þekjunnar sem eftir er minnst 90 dögum síðar.

Tafla 4. Mixvöxtur á háu stigi í Barretts vélinda < 7 cm

Aðferð	Rannsóknar dagur	Ljósabúnaður	Meðferðarmarkmið
PhotoBarr lyfjagjöf	1. dagur	Á ekki við	Upptaka ljósnaemingarefnis
Leysiljósmeðferð	3. dagur ^a	3, 5 eða 7 cm blaðra (130 J/cm)	Ljósvakning
Leysiljósmeðferð	5. dagur	Stuttur ($\leq 2,5$ cm) ljósleiðaradreifir (50 J/cm)	Aðeins meðferð „helgidaga“

^aAðgreinanlegir hnútar fá í fyrstu ljósmeðferð 50 J/cm (með því að beita stuttum dreifi) áður en ljósmeðferð með blöðru er beitt.

Sjúklingar mega fá aðra PDT meðferð minnst 90 dögum eftir fyrstu meðferð; gefa skal áður meðhöndluðum hluta sem enn sýnir HDG eða nýjum hluta ef Barretts hlutinn var upphaflega > 7 cm að lengd allt að þrjár PDT meðferðir (90 dagar að minnsta kosti á milli hvernar sprautu). Bæði hluta sem eftir eru sem og nýja hluta má taka fyrir í sömu ljósmeðferðartíma (tímum) ef lengd hluta til meðferðar með samsetningu blöðru/dreifis er ekki meiri en 7 cm. Ef hluti vélinda sem hefur áður verið

meðhöndlaður hefur ekki læknað nægilega og/eða vefjafræðilegt mat á sýnum er ekki ljóst, má fresta síðari PDT meðferðum í 1-2 mánuði til viðbótar.

Sérstök aðgæsla til að tryggja nákvæma skömmtun PhotoBarr og/eða ljósskammta skiptir sköpum þar sem misreiknaður skammtur lyfs eða ljóss getur leitt til minni virkni meðferðar eða valdið sjúklingnum tjóni. Ljósmeðferð með PhotoBarr skal lækni gefa sem hefur hlotið þjálfun í notkun holsjár við PDT meðferð og aðeins í aðstöðu sem er búin viðunandi tækjabúnaði.

Ákveðnir sjúklingahópar

Börn

Ekki er mælt með notkun PhotoBarr fyrir börn yngri en 18 ára þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun.

Eldri sjúklingar (≥ 65 ára að aldri)

Ekki er þörf á að miða skammtastærð við aldur.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir porfímernatríum hafa ekki verið könnuð. (sjá kafla 4.3)

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á útsetningu fyrir porfímernatríum hafa ekki verið könnuð (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu, öðrum porfýrínum eða fyrir einhverju hjálparefnum.

Porfýría.

Alvarleg skerðing á nýrna- og/eða lifrastarfsemi.

Æðahnútar í vélinda eða maga eða sjúklingar með sár í vélinda sem eru >1 í þvermál.

Barka-vélindisfistill eða berkju-vélindisfistill.

Grunur um fleiður á stórum aðum vegna hættu á mikilli, mögulega banvænni blæðingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun og sérstaklega öryggi PDT meðferðar með PhotoBarr hefur ekki verið staðfest í sjúklingum sem hafa frábendingu gegn eða koma ekki til greina fyrir brottám vélinda. Ljósmeðferð með PhotoBarr hefur eingöngu verið rannsökuð hjá sjúklingum sem ekki þjást af alvarlegum sjúkdómum, svo sem hjartabilun á háu stigi eða alvarlegum lungnasjúkdómi sem gæti komið í veg fyrir að sjúklingar komi til greina til að gangast undir skurðaðgerð.

Í klínískum prófum var PhotoBarr PDT meðferðin aðeins prófuð hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð sem felur í sér brottám slímhimnu. Öryggi og virkni hefur ekki verið metin hjá sjúklingum sem fengið hafa misheppnaða meðferð til að fjarlægja staðbundnar slímhimnur.

Aldraðir

Sjúklingar eldri en 75 ára eiga frekar á hættu að fá meintilvik sem tengjast öndun svo sem fleiðruvökva og mæði.

Lungna- eða hjartasjúkdómar

Sjúklinga með lungna- eða hjartasjúkdóma eða þá sem hafa fengið slíka sjúkdóma ætti að meðhöndla með varúð. Þeir sjúklingar kunna að vera í meiri hættu um að þróa meintilvik sem tengjast hjarta og lungum svo sem hjartsláttartruflanir, hjartaöng, mæði, hósta, fleiðruvökva, kokbólgu, lungnasamfall og vessaþurrð (sjá einnig kafla 4.8).

Ljósnaemi

Allir sjúklingar sem fá PhotoBarr verða ljósnaemir og verða að gæta varúðar til að forðast að húð og augu verði fyrir beinu sólarljósi eða sterku ljósi innandyr (frá skoðunarlömpum, þar með taldir tannlæknalampar, skurðstofulampar, óvarðar ljósaperur nálægt, neónljós, o.s.frv.) í að minnsta kosti 90 daga eftir meðferðina þar sem sumir sjúklingar eru áfram ljósnaemir í allt að 90 daga eða meira. Á þessi tímabili ættu sjúklingar að vera með dökk sólgleraugu utandyra sem hleypa að meðaltali <4% af hvítu ljósi í gegn. Ljósnaemið stafar af ljósvirkum efnum sem verða eftir í líkamanum, og er þau að finna í allri húðinni. Hins vegar er gagnlegt að húðin verði fyrir umhverfisljósi innandyr þar sem ljósbleikiferli gerir lyfjaafganginn smám saman óvirkan. Þess vegna ættu sjúklingar ekki að hafast við í myrkvöðu herbergi á þessu tímabili og ætti að hvetja þá til að bera húð sína fyrir umhverfisljósi innandyr. Stig ljósnaemis er mismunandi eftir líkamssvæðum og fer eftir hversu mikið húðin er vön ljósi. Áður en húðsvæði verður fyrir beinu sólarljósi eða sterku ljósi innandyr, ætti sjúklingurinn að prófa ljósnaemi vegna lyfjaafgangs. Það ætti að láta lítið svæði húðarinnar verða fyrir sólarljósi í 10 mínútur. Vefir umhverfis augun kunna að vera viðkvæmari og því ætti ekki að prófa í andliti. Ef ekki verður vart við ljósnaemisviðbrögð (hörundsroða, bjúg, blöðrumyndun) innan sólarhrings má sjúklingurinn smám saman taka upp að nýju hefðbundna útiveru, með því að gæta áfram varúðar í fyrstu og auka smám saman það ljós sem kemst að húðinni. Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram á prófsvæðinu ætti sjúklingurinn að gæta áfram varúðar í 2 vikur áður en prófað er á ný. Ef sjúklingar ferðast til annarra landsvæða þar sem er meira sólskin, ættu þeir að prófa aftur ljósnaemi sitt. Hefðbundin UV (útfjólublá) sólarvörn gerir ekkert gagn til varnar gegn ljósnaemisviðbrögðum þar sem ljósvakning verður við sjáanlegt ljós.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki eru fyrir hendi neinar upplýsingar um lyfjahnörf og öryggi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Miðað við vísbendingar um brotthvarf ljósvirkra efna um lifur/gallblöðru getur alvarleiki viðbragða við ljóseitrun og varanleiki ljósnaemis hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, á hvaða stigi sem er, verið aukinn. Ekki má nota PhotoBarr fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingum með húð eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi skal gerð skilmerkileg grein fyrir því að það tímabil þar sem gera skal sérstakar varúðarráðstafanir, eins og lýst er hér að neðan, getur varað lengur en 90 daga.

Viðbrögð í augum

Ráðleggja skal sjúklingum að ráðfæra sig við augnlækni ef þeir finna fyrir breytingum á sjón eftir PhotoBarr PDT meðferð.

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um bráð ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðafnæmi. Ef fram koma ofnæmisviðbrögð, skal gera viðeigandi ráðstafanir (samkvæmt hefðbundnu verklagi) og ekki endurtaka ljóshrifameðferðina (PDT). Þetta lyf má aðeins nota ef til staðar eru aðstæður og starfsfólk sem hefur reynslu í að meta og veita meðferð við bráðafnæmi.

Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta

Afleiðing PDT meðferðar kann að vera að sjúklingar kvarti undan brjóstverkjum undir bringubeini vegna bólgu á meðferðarsvæðinu. Þessi sársauki kann að vera nægilega alvarlegur til að réttlæta ávísun ópíumverkjalyfs til skamms tíma.

Þrengsli í vélinda

Forðast skal notkun barkstera til sjúkdómsvarnar til að minnka þrengslamyndun meðan á PDT meðferð stendur, þar sem sýnt hefur verið fram á að notkun þeirra hefur ekki minnkað og kann að auka þrengslamyndun.

Næring sjúklinga

PhotoBarr PDT meðferð veldur iðulega kyngingartregðu, kyngingarsársauka, ógleði og uppköstum. Því ætti að ráðleggja sjúklingum að vera á fljótandi fæði fyrstu dagana (í allt að 4 vikur) eftir leysiljósmeðferðina. Ef neysla matar/drykks verður ómöguleg eða uppköst eru endurtekin, skal ráðleggja sjúklingum að koma aftur á heilbrigðisstofnunina til að láta meta ástand sitt og fá vökva í æð ef þörf krefur.

Notkun á undan eða eftir geislameðferð

Ef nota á PDT meðferð á undan eða eftir geislameðferð, ætti að gera ráð fyrir nægum tíma á milli meðferðanna til að tryggja að bólgur af völdum fyrstu meðferðar hafi hjaðnað áður en næsta meðferð hefst.

Blóðsegarek

Aukin hættu getur verið á hættu á blóðsegareki einkum hjá langvarandi legusjúklingum, eftir stórar aðgerðir og aðra áhættuþætti blóðsegareks.

Eftirfylgni

Upplýsingar um áhrif PhotoBarr til lengri tíma (umfram 2 ár) eru ekki fyrir hendi sem stendur. Einnig ætti lækni sem sér um meðferðina að vera kunnugt um möguleikam á flagnings ofvexti og hættuna á að krabbamein sé vangreint. Því ætti að halda áfram viðeigandi og ströngu eftirliti þrátt fyrir hugsanlega enduruppbyggingu hluta eða allrar eðlilegrar flóguþekju með speglun. Í klínískum rannsóknum með PhotoBarr var haft eftirlit á þriggja mánaða fresti, eða á sex mánaða fresti þegar fjórar vefsýnatökur í röð sýndu ekki lengur neinn afbrigðilegan frumuvöxt á háu stigi (sjá kafla 5.1). Hafa skal til hliðsjónar leiðbeiningar sem fyrir hendi eru um meðferð og eftirlit.

4.5 Milliverkun við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með PhotoBarr til að kanna lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir lyfsins við önnur lyf.

Rannsókn til að kanna lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir hefur sýnt að barksterar sem gefnir eru samfara PDT meðferð til að draga úr myndun þrengsla geta minnkað öryggi meðferðarinnar.

Það er mögulegt að samunis notkun annarra ljósnæmra efna (t.d. tetracyklín, súlfónamíð, fenótíasín, súfónýlúrealyf sem valda blóðsykurskortu, tíasíð þvagræsilyf, griseofúlvín og flúórórkinólón) gætu aukið ljósnæmisviðbrögð.

PhotoBarr PDT meðferð veldur beinum innanfrumuskaða með því að koma af stað keðjuverkunum sem skaða innanfrumuveggi og hvatbera. Vefjaskaði verður einnig vegna blóðþurrðar af völdum æðþrengingavirkni blóðflagna og kekkjunar og segamyndunar. Rannsóknir á dýrum og frumuræktun hefur gefið vísbendingar um að mörg virk efni gætu hafa breytt áhrifum PDT meðferðar, en mögulegum dæmum um það er lýst hér að neðan. Ekki eru fyrir hendi neinar upplýsingar um menn til að styðja eða hrekja þessa möguleika. Gert er ráð fyrir að samsett efni sem slökkva á virkum súrefnistegundum eða eyðileggja sameindastofna eins og dímetýl súlfoxíð, beta-karótín, vínandi og mannítól, dragi úr virkni PDT meðferðar. Forklínísk gögn benda einnig til þess að vefjablóðþurrð, allopúrinól, kalsíum gangnalokar og sumir prostaglandín efnasamtengingarhemlar gætu hamlað PhotoBarr PDT meðferð. Lyf sem minnka storknun, æðasamdrátt eða blóðflagnasamloðun, t.d. trombóxan A₂ hemlar, gætu dregið úr virkni PDT meðferðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Ekki eru til neinar klínískar upplýsingar um notkun porfímernatríums á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum eru ekki fullnægjandi með tilliti til meðgöngu, þroska fóstursvísis/fósturs, þroska í eða eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Það ætti ekki að nota porfímernatríum á meðgöngu nema það sé klárlega nauðsynlegt. Konur á barneignaraldri ættu að nota virka getnaðarvörn á undan, á meðan og í að minnsta kosti 90 daga eftir meðferð.

Brjósttagjöf

Ekki er vítað hvort porfímernatríum skilst út í brjóstamjólk. Porfímernatríum berst í mjólk hjá rottum. Hætta ætti brjósttagjöf áður en meðhöndlun hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Það getur þurft að gefa deyfingu meðan á PDT meðferðinni stendur og því ætti að gæta varúðar á eftir. Sjúklingar ættu ekki að aka eða nota vélar eftir ljósmeðferðina ef þeir hafa verið deyfðir fyrir hana.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt um öryggi

Allir sjúklingar sem fá PhotoBarr verða ljósnæmir og verða að gæta varúðar til að forðast sólarljós og sterkt ljós innandyrna (sjá kafla 4.4). Í opinni lyfjahvarfafræðilegri rannsókn fundu allir 24 heilbrigðir einstaklingarnir fyrir ljónæmisviðbrögðum sem lýstu sér einkum í hörundsroðaútbrotum og bjúg og voru væg eða hófleg. Ljónæmisviðbrögðin komu fyrst og fremst fram í andliti, á höndum og hálsi, en það eru svæði húðarinnar sem mest hætta er á að verði óvart fyrir sólarljósi. Önnur minna algeng húðeinkenni komu fram á svæðum þar sem ljónæmisviðbrögð komu fram, svo sem aukinn hárvöxtur, aflitun húðarinnar, húðhnútar, hrukkumyndun og viðkvæm húð. Þessi einkenni geta stafað af sýndarporfýríu (tímabundin porfýría í húð af völdum lyfja). Tíðni og eðli ljónæmisviðbragða í þessari rannsókn eru ólík skráðum tilfellum í fyrri klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum (u.þ.b. 20%) eða skráðum tilfellum vegna notkunar PhotoBarr á markaði (< 20%). Mögulegt er að löng vera í ljósi á klínísku rannsóknardeildinni eða slýsleg vera í sólarljósi eftir útskrift geti valdið hárrí tíðni ljónæmisviðbragða. Virkari lífsstíll heilbrigðra og tiltölulega yngri einstaklinga miðað við krabbameinssjúklinga kann að stuðla að þessum ljónæmisviðbrögðum.

PhotoBarr PDT ásamt ómeprazol (PDT + OM) meðferð var borin saman við hóp sem fékk aðeins ómeprazol (aðeins OM). Barretts vélinda með HGD klínískum samanburðarrannsóknum. 133 sjúklingar fengu meðferð í PDT + OM hópnum. Algengustu aukaverkanir sem fram komu voru ljónæmisviðbrögð (6%), þrengsli í vélinda (40%), uppköst (32%), brjóstverkur sem stafar ekki frá hjarta (20%), hiti (20%), kyngingartregða (19%), hægðatregða (13%), vessapurrð (12%) og ógleði (11%). Meirihluti þessara skráðu aukaverkana voru vægar eða hóflegur.

b. Tafla með samantekt aukaverkana

Skráðar aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan í Töflu 5, raðað eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind: mjög algengar (>1/10); algengar (>1/100, <1/10); sjaldgæfar (>1/1000, <1/100); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5. Samantekt um aukaverkanir við porfímernatríumi

<u>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</u>	
Sjaldgæfar:	Berkjubólga, sveppasýking í nöglum, skútabólga, sýking í húð
Tíðni ekki þekkt:	Lungnabólga
<u>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</u>	

<u>Sjaldgæfar:</u>	Grunnfrumukrabbamein, brúnn litaður blettur á húð (lentigo)
<u>Blóð og eitlar</u>	
<u>Sjaldgæfar:</u>	Hvítfrumnafjölgun
<u>Tíðni ekki þekkt:</u>	Blóðleysi
<u>Ónæmiskerfi</u>	
<u>Tíðni ekki þekkt:</u>	Ofnæmi
<u>Efnaskiptiog næring</u>	
<u>Mjög algengar:</u>	Vessaþurrð*
<u>Algengar:</u>	Minnkuð matarlyst, blóðsaltaójafnvægi
<u>Sjaldgæfar:</u>	Kalíumbrestur
<u>Geðræn vandamál</u>	
<u>Algengar:</u>	Kvíði, svefnleysi
<u>Sjaldgæfar:</u>	Eirðarleysi
<u>Taugakerfi</u>	
<u>Algengar:</u>	Höfuðverkur, náladofi, bragðtruflun
<u>Sjaldgæfar:</u>	Sundl, skert húðtilfinning, skjálfti
<u>Augu</u>	
<u>Sjaldgæfar:</u>	Augnerting, augnbjúgur
<u>Tíðni ekki þekkt:</u>	Drer
<u>Eyru og völundarhús</u>	
<u>Sjaldgæfar:</u>	Heyrnarleysi, eyrnarsuð, aukið eyrnarsuð
<u>Hjarta</u>	
<u>Algengar:</u>	Hraðtaktur, brjóstverkur
<u>Sjaldgæfar:</u>	Hjartaöng, gáttatif, gáttaflökt, óþægindi fyrir brjósti
<u>Æðar</u>	
<u>Sjaldgæfar:</u>	Háþrýstingur, blæðing, hitasteypa, lágþrýstingur, réttstöðuprýstingsfall
<u>Tíðni ekki þekkt:</u>	Blóðrek, segamyndun í djúpstæðri bláæð, bláæðabólga
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>	
<u>Algengar:</u>	Fleiðruvökvi, kokbólga, lungnasamfall, mæði
<u>Sjaldgæfar:</u>	Köfnunartilfinning, áreynslumæði, blóðhósti, vefildisskortur, nefstífla, ásvelgingarlungnabólga, virkur hósti, öndunarbæling, slímmyndun í öndunarvegi, blásturshljóð í lungum
<u>Meltingarfæri</u>	
<u>Mjög algengar:</u>	Áunnin þrengsli í vélinda*, uppköst*, kyngingartregða, hægðatregða, ógleði*
<u>Algengar:</u>	Hiksti, kyngingarsársauki, niðurgangur, meltingarópægindi, verkur í efrihluta kviðarhols*, kviðverkir, blóðuppköst, verkur í vélinda, ropi, sortusaur (blæðing í hægðum), vélindakvilli, bakflæði, stífur kviður, krampar í vélinda, bólga í vélinda.
<u>Sjaldgæfar:</u>	Lausar hægðir, bólga í vélinda með sárum, óþægindi í kviðarholi, uppbemba, verkur í neðra kviðarholi, áunnin skeifugarnarþrengsli, sprungur á vörum, ristilbólga, vindgangur, magabólga, blæðingar í maga og þörmum, andremma, blæðingar í vélinda, rof á vélinda.
<u>Tíðni ekki þekkt:</u>	Barka- og vélindafistill, drep í meltingarfærum
<u>Húð og undirhúð</u>	
<u>Mjög algengar:</u>	Ljósnaemisviðbrögð
<u>Algengar:</u>	Klái, útbrot, húðstökkvi, aflitun húðar, sár á húð, húðbólga með skinnflagnungi, þurr húð, hyrnigrjón, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, ör, litarútfelling húðar, húðlöskun, húðhnökri, ofsakláði
<u>Sjaldgæfar:</u>	Kaldsviti, húðbólga, óeðlilegur hárvöxtur, aukin tilhneyging til að fá mar,

örbrigslaör, nætursviti, ljósnæm útbrot, dílótt útbrot, hreisturútbrot, hrúður, örasársauki, skallablettur.	
<u>Stoðkerfi og stoðvefur</u>	
<i>Algengar:</i>	Bakverkur, verkur í útlím
<i>Sjaldgæfar:</i>	Liðamótakreppa, minnkað hreyfisvið liðs, verkir í beinagrindarvöðvum brjósts, iljarfellsbólga
<u>Nýru- og þvagfæri:</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Þvagteppa
<u>Æxlunarfæri og brjóst</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstastækkun
<u>Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand</u>	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Litaður fæðingarblettur
<u>Almenar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	
<i>Mjög algengar:</i>	Hiti
<i>Algengar:</i>	Kuldahrollur, þreyta
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hitatilfinning, hörundsroði við stungustað, svefnsýki, lasleiki, þjágur á útlímum, verkur, potþjágur, hitaóþol, slappleiki
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>	
<i>Algengar:</i>	Megrun, aukinn líkamshiti
<i>Sjaldgæfar:</i>	Aukið albúmín, aukið blóðklóríð, aukið blóðþvagefni, minni blóðkornaskil, minni blóðrauði, minni súrefnismettun, heildarprotín minnkað
<u>Áverkar og eitranir</u>	
<i>Algengar:</i>	Verkur eftir meðferð, hrúfl
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blöðrur, blæðing eftir meðferð

*sjá lið c.

c. Lýsing á nokkrum aukaverkunum

Meðal alvarlegra aukaverkana (serious adverse events, SAEs) í PhotoBarr PDT + OM hópnum, voru 44 (23,1%) taldar tengjast meðferðinni. Algengasta þekkta alvarlega aukaverkunin sem tengdist meðferðinni var vessaþurrð (4%) hjá 5 sjúklingum. Meirihluti alvarlegra aukaverkana voru meltingartruflanir (8% - 11 sjúklingar), nánar tiltekið ógleði (3% - 4 sjúklingar), uppköst (3% - 4 sjúklingar) og verkurí efra hluta kviðarholis (2%) hjá tveimur sjúklingum.

Meirihluti vélindisþregsla sem tengdust meðferðinni (þar með talin þrenging vélindans og þregslu í vélinda) sem fundust í PhotoBarr PDT + OM hópnum voru væg eða hófleg (92%). Öll tilfelli þregsla voru talin tengjast meðferðinni en þar af voru 1% talin alvarleg.

Í fyrstu lotu meðferðar var tíðni tilfella um þregslu í vélinda 12%. Tíðni tilfella jókst í 32% þegar önnur meðferð var gefin, sérstaklega á svæðum þar sem önnur meðferð tók til svæða sem tekin voru í fyrstu meðferð og var tíðnin 10% hjá þeim sem fengu þriðju meðferð. Meirihluti þeirra voru væg eða hófleg og voru viðráðanleg með 1-2 víkkunaraðgerðum. Átta af hundraði voru alvarleg og kröfðust margra (6 - >10) víkkunaraðgerða. Ekki er hægt að minnka eða koma í veg fyrir myndun vélindisþregsla með notkun sterylýfja.

4.9 Ofskömmtnun

PhotoBarr

Ekki eru til neinar upplýsingar um ofskömmtnun PhotoBarr. Í stað einnar inngjafar eins og mælt var fyrir um var ráðlagði skammturinn sem nam 2 mg/kg gefinn inn tvisvar með tveggja daga millibili (10 sjúklingar) og þrisvar á tveimur vikum (1 sjúklingur), án þess að fram kæmu meinsvaranir. Áhrif ofskömmtnunar á lengd ljósnæmis eru óþekkt. Ekki ætti að veita leysimeðferð ef gefinn er of stór

skammtur af PhotoBarr. Ef ofskammtað er, ætti sjúklingur að verja augu sín og húð fyrir beinu sólarljósi eða sterku ljósi innandyrna í 90 daga. Eftir það ættu sjúklingar að prófa ljósnæmi vegna lyfjaafgangs (sjá kafla 4.4.). Porfímernatríum er ekki hægt að fjarlægja með himnuskilun.

Leysar

Tvöfaldir og þrefaldir ráðlagðir ljósaskammtar hafa verið gefnir nokkrum sjúklingum með yfirborðsæxli í berkjum. Einn sjúklingur fékk lífshættulega mæði og hinir fengu enga merkjanlega aukakvilla. Búast má við auknum einkennum og að eðlilegur vefur skaddist vegna ofskömmtnar ljóss.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Lyfjameðferðarflokkur: Næmar notaðir í ljóshrifa/geislameðferð, ATC flokkur: L01XD01

Verkunarmáti

Porfímernatríum er blanda porfýríneininga sem eru tengdar saman í keðju tveggja til átta eininga. Frumueitrunaráhrif porfímernatríums eru háð ljósi og súrefni. Ljósmeðferð með PhotoBarr er tveggja þátta ferli. Í fyrsta þætti er PhotoBarr sprautað í bláæð. Það skilst út úr ýmsum vefjum á 40-72 klst. en æxli, húð og líffæri netþekjuvefjakerfisins (þar með lifur og milta) geyma porfímernatríum lengur. Lýsing meðferðarsvæðisins með leysiljósi með bylgjulengd 630 nm er annar þáttur meðferðarinnar. Val á vef til meðferðar í æxli eða afbrigðilegum frumuvexti verður að hluta vegna handahófskenndrar geymslu porfímernatríums en aðallega vegna valbundinnar ljósgjafar. Frumuskaði sem verður vegna porfímernatríum PDT er afleiðing útbreiðslu stakefnahvarfa. Myndun stakefna kann að hefjast eftir að porfímernatríum dregur í sig ljós og myndar óstöðugt porfyrín. Spunaflutningur úr porfímernatríum í súrefnissameind getur síðan myndað súrefni. Síðari stakefnahvörf geta myndað ofuroxíð- og hýdroxýlstakefni. Æxlisfrumudauði verður einnig vegna dreps af völdum blóðþurrðar eftir æðalokun sem virðist vera að hluta vegna losunar A₂ tromboxans. Leysimeðferðin framkallar ljósefnafræðileg áhrif, ekki varmaáhrif. Drepið og bólgusvörum sem því tengist myndast á nokkrum dögum.

Klínísk verkun

Í klínískri samanburðarrannsókn var PhotoBarr PDT + OM (ómeprasól) hópur sjúklinga borinn saman við hóp sjúklinga sem aðeins fengu OM. Til að taka þátt í þessari rannsókn þurftu sjúklingar að vera með staðfestan misvöxt á háu stigi (HGD) í vélindsbólgu (BO) með sýnatöku. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef til staðar var innrásarkrabbamein í vélinda, ef þeir höfðu áður fengið krabbamein önnur en þau sem ekki eru af sortuæxlistegund eða ef þeir höfðu áður fengið PDT meðferð í vélinda. Einnig voru sjúklingar sem talið var óráðlegt að gengust undir ómeprasólmeðferð útilokaðir.

Sjúklingar sem valdir voru af handahófi í PDT meðferð fengu PhotoBarr í skammti sem nam 2 mg/kg líkamsþyngdar með hægri innspýtingu í bláæð í 3 til 5 mínútur. Ein eða 2 leysiljósmeðferðir voru gefnar eftir innsprautun PhotoBarr. Fyrri leysiljósagjöfin var 40-50 klst. eftir sprautun og seinni ljósgjöfin, ef þörf var á, var 96-120 klst. eftir sprautun. Byrjað var að gefa ómeprazol samtímis (20 mg tvisvar á dag) minnst tveim dögum fyrir PhotoBarr sprautuna. Sjúklingar sem voru af handahófi settir í „aðeins OM“ hópinn fengu ómeprazol 20 mg tvisvar á dag um munn allan rannsóknartímann.

Fylgst var með sjúklingum á 3 mánaða fresti þar til 4 holsjárýnatökur í röð gerðar til eftirfylgni á þriggja mánaða fresti voru neikvæðar hvað varðar HDG og síðan tvisvar á ári þar til síðasti sjúklingurinn hafði verið metin í eftirfylgni í minnst 24 mánuði.

PhotoBarr PDT + OM reyndist árangursríkt til að eyða HDG hjá sjúklingum með BO. Í lokaragreiningu sem gerð var eftir minnst 24 mánaða eftirfylgni, sýndi tölfræðilega marktækt hlutfall sjúklinga (77%) í PhotoBarr PDT + OM hópnum með algjöra upprætingu HDG miðað við 39%

sjúklinga í ,aðeins OM' hópnum ($p < 0,0001$). 52% sjúklinga í PDT + OM hópnum voru með eðlilega flögufrumuþekju á meðan 59% höfðu ekki afbrigðilegan frumuvöxt miðað við 7% og 14% í ,aðeins OM' hópnum, hvor um sig ($p < 0,0001$). Þessar niðurstöður staðfesta þær sem fengust eftir minnst 6 mánaða eftirfylgni sem sýndi fram á eyðingu HDG hjá 72% sjúklinga í PhotoBarr PDT + OM hópnum miðað við 31% í ,aðeins OM' hópnum. 41% sjúklinga var með eðlilega flögufrumuþekju og 49% höfðu ekki afbrigðilegan frumuvöxt.

Í lok minnst tveggja ára eftirfylgni höfðu 13% sjúklinga í PhotoBarr PDT + OM hópnum síðar fengið krabbamein miðað við 28% í ,aðeins OM' hópnum meðal þeirra sem fengu meðferð. Hlutfall sjúklingar í PhotoBarr PDT + OM hópnum sem síðar fengu krabbamein var tölfræðilega lægra heldur en í ,aðeins OM' hópnum ($p = 0,0060$). Línurit um lífslíkur gáfu til kynna að í lok eftirfylgnitímabilsins væru 83% líkur á að sjúklingar í PhotoBarr PDT + OM hópnum væru lausir við krabbamein miðað við 53% líkur hjá sjúklingum í ,aðeins OM' hópnum. Samanburður með log-röðunarprófi á lifunarlínuritunum eftir meðferðarúræðin tvö sýndi tölfræðilega marktækan mun á milli lína hópanna sem fengu meðferð ($p = 0,0014$) sem sýnir að verulega hefur hægt á framgangi yfir í krabbamein.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf porfímernatríums hafa verið rannsökuð hjá 12 sjúklingum með krabbamein í berkju og 23 heilbrigðum einstaklingum (11 körlum og 12 konum) sem gefið var 2 mg/kg af porfímernatríum með hægri inndælingu í bláæð. Blóðvökvasýni voru tekin allt að 56 dögum (sjúklingar) eða 36 dögum (sjálfbóðaliðar) eftir inndælingu.

Hjá sjúklingum var meðalgildi hámarks blóðvökvastyrks (C_{max}) 79,6 µg/ml (C.V. 61%, bil 39-222), en hjá sjálfbóðaliðum var C_{max} 40 µg/ml og AUC_{inf} var 2400 µg·h/ml.

Dreifing

Binding porfímernatríums *in vitro* við mannablóðvatsprótín er um 90% og óháð styrk á milli 20 og 100 µg/ml.

Brotthvarf

PhotoBarr er losað hægt úr líkamanum, með meðalgildið CL_T 0,859 ml/klst./kg (C.V. 53%), hjá sjúklingum. Sundrun blóðvatsins var samkvæmt tvöföldu veldisfalli, með hægum dreifingarfasa og mjög löngum útskilnaðarfasa sem hófst um það bil sólarhring eftir gjöf. Að meðaltali var helmingunartími útskilnaðar ($t_{1/2}$) 21,5 dagar (CV 26 %, bil 264-672) hjá sjúklingum og 17 dagar hjá sjálfbóðaliðum.

Ákveðnir hópar

Áhrif skertrar starfsemi nýrna og lifrar við útsetningu fyrir porfímernatríum hafa ekki verið könnuð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Kyn hafði engin áhrif á lyfjahvarfabreytur nema t_{max} , sem var um það bil 1,5 klst. hjá konum og 0,17 klst. hjá körlum. Þegar ljósvakning átti að eiga sér stað, 40-50 klst. eftir inndælingu, voru lyfjahlvörf porfímernatríums hjá körlum og konum mjög lík.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Porfímernatríum olli ekki stökkbreytingum í stöðluðum prófum erfðaeiturhrifa án ljóss. Með ljósvakningu var porfímernatríum stökkbreytandi í sumum *in vitro* prófum.

Eitrunarpróf á æxlun voru ekki fullnægjandi til að öruggt sé að nota porfímernatríum á meðgöngu, þar sem engin ljósvakning hafði verið notuð. Í þeim prófum komu fram fósturskemmdir, en ekki vansköpun, hjá rottum og kaninum aðeins á metnum skömmtum í bláæð (meira en eða jafnt of 4 mg/kg) og við meiri tíðni (daglega) en borið var saman við í klínískri notkun.

Forklínískar rannsóknir benda til þess að útskiljun PhotoBarr þátta eigi sér einkum stað með saur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Saltsýra (til sýrustigsjöfnunar)

Natríumhýdroxíð (til sýrustigsjöfnunar)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Duft: 3 ár.

Eftir upplausn: notist strax (innan 3 klukkustunda).

Eftir að PhotoBarr hefur verið enduruppleyst, skal nota það strax (innan 3 klukkustunda) og verja það gegn ljósi. Efnafræðilegur og eðlisfræðilegur stöðugleiki meðan á notkun stendur hefur verið staðfestur í 3 klukkustundir við 23°C. Með tilliti til örverufræði ætti að nota lyfið strax. Ef hún er ekki notuð strax, er geymsluþol meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

Notið ekki eftir fyrningardagsetningu sem prentuð er á ytri umbúðir og hettuglasið á eftir FYRNIST.

Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnargegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir upplausn lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

75 mg duft í hettuglassi (gler af gerð I, 40 ml rúmmál) með grárri bútýl-hettu.

Stærð pakkningar: 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar fyrir endurupplausn

Innihald 75 mg hettuglass af PhotoBarr á að leysa upp með 31,8 ml af 5% glúkósalausn til innsprautunar, sem leiðir til endanlegs porfímernatríumstyrks sem nemur 2,5 mg/ml í lausninni sem gefa á inn.

Notið ekki önnur efni til upplausnar. Blandið ekki PhotoBarr saman við önnur lyf í sömu lausn. Innihald nógu margra hettuglassa af PhotoBarr skal leysa upp til að gefa sjúklingi skammt sem svarar til 2 mg/kg. Fyrir flesta sjúklinga (allt að 75 kg) nægja tvö 75 mg hettuglös af PhotoBarr. Eitt 15 mg hettuglas af PhotoBarr þarf fyrir hver auka 7,5 kg líkamsþyngdar.

Lekar og förgun

Ef PhotoBarr lekur niður skal að þurrka það upp með votum klút. Forðast skal snertingu við húð og augu vegna möguleikans á ljósnæmisviðbrögðum við útsetningu fyrir ljósi, mælt er með notkun gúmmihanska og hlífðargleraugna.

PhotoBarr er eingöngu einnota og ónotaðri lausn skal farga.

Ónotuðu efni eða úrgangi skal farga í samræmi við kröfur sem gerðar eru á hverjum stað.

Snerting fyrir slysi

PhotoBarr er hvorki beint augnertandi né húðertandi efni. Vegna getu þess til að valda ljósnæmi gæti PhotoBarr hins vegar verið augn- og/eða húðertandi í nærveru bjarts ljóss. Mikilvægt er að forðast að efnið komist í snertingu við augu og húð meðan á framleiðslu og/eða inngjöf þess standur. Vernda ber manneskju fyrir ljósi sem óvart hefur komist í snertingu við of mikið af lyfinu. Líkt og þegar um meðferðarfræðilegan ofskammt er að ræða.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/272/002/IS

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu leyfisveitingar: 25. mars 2004
Dagsetning fyrstu endurnýjunar: 4. mars 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.lyfjastofnun.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Frakkland

B FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA BIRGÐAHALD OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

• SKILYRÐI OG TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Framleiðandi skal fá samþykki fyrir kennsluefni hjá yfirvöldum í viðkomandi landi til að tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem hafa hug á að skrifa upp á og/eða dreifa PhotoBarr hafi aðgang að eftirfarandi:

- Leiðbeiningar fyrir aðilann sem skrifar upp á lyfið
- Glærugögn fyrir aðilann sem skrifar upp á lyfið
- Leiðbeiningar fyrir inngjöf og vöktun ætluð heilbrigðisstarfsmönnum
- Viðvörðunarkort fyrir sjúkling
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling

Eftirfarandi *lykilatriði* eiga að fylgja með kennsluefninu:

Leiðbeiningar og glærugögn fyrir lækinn sem skrifar upp á lyfið

- Kennsluefnið er hannað til að aðstoða lækna við að hámarka gagnsemi/áhættu hlutfallið af porfimer meðferð.
- EKKI skal meðhöndla sjúklinga með porfimer ef:
 - o þeir eru með lifrarsjúkdóm.
 - o þeir hafa barka- eða berkju- og vélindisfistil.
 - o grunur liggur á að þeir hafi fleiður í stórum æðum.
- Varúðar skyldi gæta ef sjúklingar þjáast af miðlungs alvarlegum lifrarsjúkdómi
- Áður en meðferð hefst,
 - o skal greina hvaða húðgerð sjúklingurinn hefur
 - o sjúklingar verða að vera meðvitaðir um langan helmingunartíma porfimers og að efnið er virkjað af ljósi.
 - o sjúklingar ættu að forðast að verða útsettir fyrir ljósi í 60-90 daga eftir inngjöf.
 - o allir sjúklingar verða að vita að það að verja sig einungis gegn útfjólubláu ljósi dugar ekki til að verjast sýnilegu ljósi sem virkjar porfimer.
 - o sjúklingar eiga að vera meðvitaðir um hugsanlega áhættuþætti (ljósnæmisgerð húðar og skert lifrarstarfsemi).
 - o sjúklingum skal vera bent á að leita til læknis ef merki/einkenni koma fram sem gefa vísbendingu um ljósnæmi meðan á meðferð með porfimer standur eða eftir að meðferð er lokið.

Leiðbeiningar fyrir inngjöf og vöktun ætluð heilbrigðisstarfsmönnum

- Það er mikilvægt að fylgja nákvæmlega réttum skrefum við uppleysingu og inngjöf porfimer.
- Það er mikilvægt að vera með viðeigandi ljósaskammt og rétta stillingu á leysinum.
- Ónotuðu efni eða úrgangi skal farga í samræmi við kröfur sem gerðar eru á hverjum stað.
- Heilbrigðisstarfsmenn ættu að vera meðvitaðir um aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð stendur eða stuttu eftir að henni lýkur, og vita hvernig eigi að bregðast við þeim.
- Vara skal sjúklinga við hugsanlegum langtímaaukaverkunum, sérstaklega ljósnæmi, og benda þeim á að leita til lækni ef þær gera vart við sig.
- Skrá skal húðgerð sjúklingsins og dagsetningu inngjafarinnar á viðvörunarkort sjúklingsins.

Viðvörunarkort fyrir sjúkling

- Sjúklingar verða að sýna þetta kort öllum læknum sem meðhöndla þá
- Að PhotoBarr
 - o Er áfram í líkama þínum í 60-90 daga eftir inngjöf
 - o Er virkjað af ljósi
 - o Aukin hætta á ljósnæmi (viðkvæmni fyrir ljósi) er til staðar
 - o Berskjölduð húð verður rauð og veldur óþægindum í flestum tilfellum en alvarleg tilfelli af ljósnæmi geta komið upp
 - o Sólarvörn sem hægt er að kaupa í verslunum verndar ekki gegn viðkvæmni fyrir ljósi
 - o Einungis er hægt að koma í veg fyrir ljósnæmi með því að forðast sólarljós í 90 daga frá inngjöf PhotoBarr
- Ekki skal meðhöndla þig með PhotoBarr ef þú þjáist af alvarlegum lifrasjúkdómi (t.d. skorpulífur)
- Það verður að greina hvaða húðgerð þú hefur
- Svæði á kortinu ætlað lækni til að skrá húðgerð og dagsetningu inngjafar.

Leiðbeiningar fyrir sjúkling

- Stutt kynning og lýsing á Barretts vélinda og misvexti á háu stigi
- Hvað er ljóshrifameðferð
- Sjúklingar skulu láta lækni sinn vita **áður** en meðferð hefst ef þeir þjáist af alvarlegum lifrasjúkdómi.
- Að PhotoBarr
 - o Er áfram í líkama þínum í 60-90 daga eftir inngjöf
 - o Er virkjað af ljósi
 - o Aukin hætta á ljósnæmi (viðkvæmni fyrir ljósi) er til staðar
 - o Berskjölduð húð verður rauð og veldur óþægindum í flestum tilfellum en alvarleg tilfelli af ljósnæmi geta komið upp
 - o Sólarvörn sem hægt er að kaupa í verslunum verndar ekki gegn viðkvæmni fyrir ljósi
- Einungis er hægt að koma í veg fyrir ljósnæmi með því að forðast sólarljós í 90 daga frá inngjöf PhotoBarr
- Það er mikilvægt að sjúklingar láti lækni sinn vita ef þeir verða útsettir fyrir sólarljósi eftir að þeir hafa verið meðhöndlaðir með PhotoBarr.
- Sjúklingar verða að vera meðvitaðir að það er til fjöldi hugsanlegra aukaverkana af meðferðinni.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Áhættustjórnunaráætlun

Framleiðandi skuldbindur sig til að framkvæma rannsóknir og aukna lyfjagát eins og kemur fram í áætluninni um lyfjagát, eins og samþykkt var í 2 útgáfu af Áhættustjórnunaráætlun (e. Risk Management Plan - RMP) eins og hún var kynnt í einingu 1.8.2. af umsókninni fyrir handhafa markaðsleyfis og síðari uppfærslum Áhættustjórnunaráætlunarinnar samþykkt af Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu (e. Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP).

Eins og fram kemur í viðmiðunarreglum CHMP um áhættustjórnunarkerfi fyrir lyf ætluð mönnum, skal uppfærðri Áhættustjórnunaráætlun dreift á sama tíma og næsta skýrsla um mat á öryggi lyfs (e. Periodic Safety Update Report -PSUR).

Þar að auki ætti uppfærð áhættustjórnunaráætlun að vera lögð fram:

- Ef nýjar upplýsingar berast sem gætu haft áhrif á núgildandi öryggistilmæli, áætlunina um lyfjagát eða aðgerðir til að draga úr áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægum (lyfjagát eða aðgerð til að draga úr áhættu) áfanga hefur verið náð
- Að beiðni EMEA

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja – 15 mg

1. HEITI LYFS

PhotoBarr 15 mg stungulyfsstofn, lausn
Porfímernatríum.

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 15 mg porfímernatríum. Eftir uppleysingu inniheldur hver ml af lausn 2,5 mg af porfímernatríum.

3. HJÁLPAREFNI

Saltsýra, natriúmhyðroxíð (til sýrustigsjöfnunar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn.
1 hettuglas.

5. AÐFERÐ OG LEIÐIR TIL INNGJAFAR

Til notkunar í æð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til að verja það gegn ljósi.
Eftir uppleysingu skal vernda lyfið gegn ljósi og nota innan 3 klukkustunda.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/272/001/IS

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas 15 mg – 7 ml

1. HEITI LYFS OG INNGJAFARLEIÐ(IR)

PhotoBarr 15 mg stungulyfsstofn, lausn.
Porfímernatríum.
Til notkunar í æð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn með umbúðunum fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lota:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

15 mg

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja – 75 mg

1. HEITI LYFS

PhotoBarr 75 mg stungulyfsstofn, lausn.
Porfímeratríum.

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 75 mg porfímeratríum.
Eftir uppleysingu inniheldur hver ml af lausn 2,5 mg af porfímeratríum.

3. HJÁLPAREFNI

Saltsýra, natriúmhyðroxíð (til sýrustigsjöfnunar).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn. 1 hettuglas.

5. AÐFERÐ OG LEIÐIR TIL INNGJAFAR

Til notkunar í æð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.
Geymið hettuglasið í ytri kassanum til að verja gegn ljósi.
Eftir uppleysingu skal vernda lyfið gegn ljósi og nota það strax innan 3 klukkustunda.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

Pinnacle Biologics B.V.
p/a Trust Company Amsterdam B.V.

Crystal Tower 21st Floor,
Orlyplein 10, 1043 DP Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/272/002/IS

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas 75 mg – 40 ml

1. HEITI LYFS OG INNGJAFARLEIÐ(IR)

PhotoBarr 75 mg stungulyfsstofn, lausn. Porfímeratríum.
Til notkunar í æð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn með umbúðunum fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lota:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMALEÐA FJÖLDI EININGA

75 mg

6. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

PhotoBarr 15 mg stungulyfsstofn, lausn. Porfímernatríum.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Hvað er PhotoBarr og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota PhotoBarr
3. Hvernig á að nota PhotoBarr
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma PhotoBarr
6. Aðrar upplýsingar

1. HVAD ER PHOTOBARR OG VIÐ HVERJU ER ÞAÐ NOTAÐ

PhotoBarr er ljósvirkjað lyf sem notað er í ljóshrifameðferð (photodynamic therapy, PDT) ásamt rauðum leysi sem brennir ekki. Í PDT er ráðist gegn óeðlilegum frumum og þeim eytt.

PhotoBarr er notað til að fjarlægja misvöxt á háu stigi (frumur þar sem komið hafa fram óvenjulegar breytingar sem auka hættuna á krabbameini) í sjúklingum með Barretts vélindisbólgu.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA PHOTOBARR

Ekki má nota PhotoBarr

- ef þú ert með ofnæmi fyrir porfímernatríumi, öðrum porfýrínum eða einhverjum öðrum innihaldsefnum PhotoBarr (sjá lista í kafla 6, „Hvað inniheldur PhotoBarr“)
- ef þú þjáist af porfýríu
- ef þú ert með op (fistil) á milli vélinda og öndunarveggar
- ef þú þjáist af æðanútum í bláæðum vélinda eða fleiðri í öðrum stórum æðum,
- ef þú ert með sár í vélinda
- ef þú ert með alvarlegan lifrar- eða nýrnavanda

Sýna ber sérstaka aðgát við notkun PhotoBarr

Láttu lækni þinn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- þú ert að taka önnur lyf (sjá hér að neðan)
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnavanda
- fjölskyldusaga um drermyndun,
- þú ert 75 ára eða eldri
- þú átt eða hefur átt við hjarta- eða lungnasjúkdóm að stríða

Það ætti ekki að nota PhotoBarr hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri, sökum þess að ónóg reynsla er af lyfinu.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef önnur lyf eru notuð eða hafa verið notuð nýverið, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sum önnur lyf kunna að auka hættuna á ljósnæmisviðbrögðum, t.d. sýklalyf og/eða lyf gegn sykursýki.

Notkun PhotoBarr með mat og drykk

Meðferð með leysiljósi mun valda erfiðleikum við að kyngja (sársauka, ógleði og uppköstum). Þess vegna ættir þú aðeins að neyta fljótandi fæðis í nokkra daga (í sumum tilfellum í allt að 4 vikur). Ef ómögulegt reynist að matast eða drekka eða ef uppköst verða þrálát ber að fara aftur til heilbrigðisstofnunarinnar og leita læknaðstoðar.

Meðganga og brjóstagjöf

Það ætti ekki að nota PhotoBarr á meðgöngu nema það sé klárlega nauðsynlegt. Konur á barnsburðaraldri ættu að gera ráðstafanir til að nota viðunandi getnaðarvörn meðan á meðferð með PhotoBarr stendur og í allt að 90 daga eftir að henni lýkur.

Rétt er að hætta brjóstagjöf áður en notkun PhotoBarr hefst.

Akstur og notkun véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Það kann að vera að þú fái róandi lyf á meðan á ljósmeðferð stendur. Í því tilfelli ætti að forðast athafnir sem krefjast skýrleika í hugsun, t.d. að aka bíl eða nota hvers kyns vélar.

3. HVERNIG Á AÐ NOTA PHOTOBARR

Hvernig virkar ljóshrifameðferð (PDT)?

Ein ljóshrifameðferð samanstendur af einni innsprautun PhotoBarr og einni eða tveimur lýsingum með leysi. Til að auka svörunarhraða kann að vera nauðsynlegt að gangast undir allt að þrjár ljóshrifameðferðir, með a.m.k. 90 daga millibili.

PhotoBarr lyfjagjöf: Gefin er ein inndæling af PhotoBarr í æð (2 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar) 40 til 50 klukkustundum fyrir meðferð með leysi. Rauðbrúnu lausninni er sprautað hægt, í 3-5 mínútur, í bláæð.

Meðferð með leysi: Læknirinn mun beina leysinum (leysirinn brennir ekki) að viðkomandi svæði með holsjá (tæki sem notað er til að sjá inn í ákveðna hluta líkamans). Það kann að vera að þú fái aðra meðferð með leysiljósi 96-120 klukkustundum eftir fyrstu PhotoBarr sprautuna. Þér verður gefið róandi lyf ásamt staðdeyfilyfi til að draga sem mest úr óþægindum.

Ef þú kemst ekki í leysiljósmeðferðina

Bæði lyfið og leysiljósið eru nauðsynlegir þættir í meðferðinni. Komist þú að því að þú hefur gleymt að fara í leysiljósmeðferðina, skaltu hafa samband við lækni þinn tafarlaust. Læknirinn ákveður hvernig meðferðinni skuli haldið áfram.

Hvernig koma skal í veg fyrir ljósnæmisviðbrögð

Ljósnæmisviðbrögð eru afar algeng aukaverkun PhotoBarrs (þau koma fyrir hjá fleiri en 2 notendum lyfsins af hverjum 3). Að mestu leyti koma þau fram í mynd viðbragða sem minna á sólbrúna, daufum roða á húð sem verður fyrir ljósi, venjulega í andliti og á höndum. Í **90 daga** eftir að þér hefur verið gefið PhotoBarr í æð, verður þú að gæta þess að húð þín og augu komist ekki í snertingu við ljós. Ef þú átt við lifrarvanda að stríða getur þessi tími varað lengur.

Þar sem PhotoBarr er virkjað með rauða hluta ljóssins mun sólarvörn sem ver gegn útfjólubláum geislum (UV) ekki verja þig fyrir ljósnæmisviðbrögðum.

Beint sólarljós:

Áður en þú færð PhotoBarr sprautu skaltu ganga úr skugga um að það séu viðunandi skyggni og gluggatjöld á heimili þínu til að útiloka sterkt sólarljós. Ef þú ferð út í dagsbirtu (jafnvel þótt skýjað sé eða þú ferðist í bíl) ættir þú að gera eftirfarandi ráðstafanir:

- hylja eins mikinn hluta húðarinnar og unnt er með því að klæðast síðum ermum og buxum, sokkum, skóm, hönskum og barðastórum hatti.
- vernda augun með dökkum sólgleraugum.
- mundu að hafa með þér hlífðarfatnað og sólgleraugu því ljósnæmið kemur fram um leið og sprautan er gefin.

Lýsing innandyrar:

Forðast ber beina snertingu við skær ljós innandyrar, þ.m.t. ljós á tannlækna- og skurðstofum, naktar ljósaperur í lítilli fjarlægð og neonljós.

Hins vegar er gott að húðin verði fyrir venjulegu ljósi innandyrar, til að hraða eðlilegri eyðingu áhrifa lyfsins í líkamanum. Ekki þarf að hafast við í myrkvudu herbergi.

Próf á ljósnæmi húðar

Þegar um 90 dagar eru liðnir frá inngjöf PhotoBarr, ættir þú að prófa ljósnæmi húðar þinnar á eftirfarandi hátt:

Klipptu gat sem er um 5 cm í þvermál í bréfpoka, settu hann á hönd þína eða ölboga (ekki andlitið).

Láttu sólina skína á lítið svæði á húðinni í 10 mínútur.

Athugaðu hvort rauðir blettir, bólga eða blöðrur hafa komið fram að einum degi liðnum.

- ef ekkert slíkt er að finna á svæðinu sem komið var í snertingu við sólarljós, getur þú smám saman aftur tekið upp venjulega útivist, með því að draga úr útsetningu fyrir sólarljósi um hádaginn.
- Ef einhver þessara einkenna koma í ljós, skal halda affram að verjast sterku ljósi í tvær vikur í viðbót og kanna viðbrögð húðarinnar síðan aftur.

Farir þú í frí til staðar þar sem er meira sólskin skaltu muna að kanna viðbrögð húðarinnar aftur, sérstaklega ef einhver svæði húðarinnar hafa ekki verið útsett fyrir sólarljósi síðan þú fórst í PhotoBarr meðferðina.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur PhotoBarr valdið aukaverkunum, þó ekki hjá öllum.

Allir sjúklingar sem fá PhotoBarr verða ljósnæmir (viðkvæmir fyrir ljósi) og verða að gæta varúðar til að forðast beint sólarljós og sterkt ljós innandyrar (sjá 'Hvernig koma skal í veg fyrir ljósnæmisviðbrögð' hér á undan).

Láttu læknum þinn **tafarlaust** vita:

- ef þú verður var við að sjón þín breytist. Þá ættir þú að fara til augnlæknis.
- ef þú getur alls ekki kyngt eða ef uppköst eru þrálát.

Aukaverkanir geta komið upp með ákveðinni tíðni, sem er skilgreind með eftirfarandi hætti:

Mjög algengar:	koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum
Algengar:	koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100
Sjaldgæfar:	koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000
Mjög sjaldgæfar:	koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000
Koma örsjaldan fyrir:	koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum
Tíðni ekki þekkt:	ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

Mjög algengar aukaverkanir

- hiti
- ljósnæmisviðbrögð (sjá kafla 3)
- uppköst, ógleði
- þrengsli í vélinda, erfiðleikar við að kyngja sem kunna að valda sársauka
- hægðatregða, vessaþurrð

Algengar aukaverkanir

- bakverkur, verkur í hand- og fótleggjum, sársauki vegna meðferðarinnar
- höfuðverkur, taugaveiklun, náladofi, erfiðleikar við svefn
- stífur kviður, magaverkir, blóðuppköst
- kvillar í vélinda á borð við sár, ertingu eða þrengingu
- lausar hægðir, dökkar og tjörukenndar hægðir, hálsbólga, hiksti, ropar
- vökvi í brjóstholi, verkur í brjóstholi, hraður hjartsláttur, andnauð, skjálfti vegna hás hita, hrollur
- þyngdartap, minnkuð matarlyst, þreytutilfinning, tap á bragðskyni
- sár á húð, útbrot, kláði, ofsakláði, breyting á húðlit, klór, ör, óeðlilegur vefur, hnúðar á húðinni, afar litlar blöðrur á húðinni, þurr og viðkvæm húð

Sjaldgæfar aukaverkanir

- öndunarerfiðleikar, minnkun á súrefnismagni, köfnunartilfinning, bólga í öndunarvegi, vökvi í öndunarvegi, áreynslumæði, önghljóð, meira slím með hósta, blóðhósti, stíflað nef.
- lungnasýking, bólga í ennisholum,
- brjóstverkir eða hjartaáfall, hár eða lágur blóðþrýstingur, óþægindi í brjóstholi.
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðþrífum, aukning á hvítum blóðfrumum, lágt kalíummagn
- blæðing, blóðmissir, aukin tilhneiging til að fá mar
- brjóstastækkun hjá körlum, þvagteppa, hitaóþol, kaldur sviti, nætursviti
- almenn bólga, almennur verkur, verkur í beinagrindarvöðvum í brjósti, stíðleiki í liðamótum, bólga í hæl
- skjálfti, eirðarleysi, sundl, doði, hitasteypa, slappleiki, slæm líðan
- heyrnartap, suð í eyrum, bólga í auga, augnverkur
- útbrot, roði við inngjafarstað, sveppasýking í nöglum, sýking í húð, blöðrur, kláði í húð, örbrigslu, verkur í ör, hrúður, dökkar vörtur á húð, óeðlilegur hárvöxtur

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt

- sýking í lungum
- fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- drer
- skemmd í þömmum, óeðlilegt op á milli barka og vélinda
- ofnæmisviðbrögð
- blóðsegar í æðum, stífla í slagæðum, bólga í bláæð

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem talðar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG Á AÐ GEYMA PHOTOBARR

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

Notið ekki PhotoBarr eftir fyrningardagsetninguna sem prentuð er á ytri umbúðir og hettuglasið á eftir FYRNIST.

Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til að verja það gegn ljósi.

Eftir upplausn ber að vernda PhotoBarr fyrir ljósi og nota það strax (innan 3 klukkustunda). Efnafraðilegur og eðlisfræðilegur stöðugleiki meðan á notkun stendur hefur verið staðfestur í 3 klukkustundir við 23°C. Með tilliti til örverufræði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymsluþol meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur PhotoBarr

- Virka efnið er porfímernatríum. Hvert hettuglas inniheldur 15 mg porfímernatríum. Eftir upplausn inniheldur hver ml af lausn 2,5 mg af porfímernatríum.
- Önnur innihaldsefni eru saltsýra og natríumhýdroxíð (til sýrustigsjöfnunar).

Útlit PhotoBarr og innihald pakkningar

PhotoBarr er rauðbrúnn stungulyfsstofn, lausn.

Eitt einnota hettuglas er í hverri pakkningu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Axcán Pharma SAS, Route de Bû, 78550 Houdan, Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur í

Ef frekari upplýsinga er óskað um lyfið, vinsamlegast hafið samband við markaðsleyfishafa.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

PhotoBarr 75 mg stungulyfsstofn, lausn.

Porfímernatríum.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Hvað er PhotoBarr og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota PhotoBarr
3. Hvernig á að nota PhotoBarr
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma PhotoBarr
6. Aðrar upplýsingar

1. HVAD ER PHOTOBARR OG VIÐ HVERJU ER ÞAÐ NOTAÐ

PhotoBarr er ljósvirkjað lyf sem notað er í ljóshrifameðferð (photodynamic therapy, PDT) ásamt rauðum leysi sem brennir ekki. Í PDT er ráðist gegn óeðlilegum frumum og þeim eytt. PhotoBarr er notað til að fjarlægja misvöxt á háu sugi (frumur þar sem komið hafa fram óvenjulegar breytingar sem auka hættuna á krabbameini) í sjúklingum með Barretts vélindisbólgu.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA PHOTOBARR

Ekki má nota PhotoBarr

- ef þú ert með ofnæmi fyrir porfímernatríum, öðrum porfírinum eða einhverjum öðrum innihaldsefnum PhotoBarr (sjá lista í kafla 6, „Hvað inniheldur PhotoBarr“).
- ef þú þjáist af porfýríu
- ef þú ert með op (fistil) á milli vélinda og öndunarvegna
- ef þú þjáist af æðahnútum í bláæðum vélinda eða fleiðri í öðrum stórum æðum,
- ef þú ert með sár í vélinda
- ef þú ert með alvarlegan lifrar- eða nýrnavanda

Sýna ber sérstaka aðgát við notkun PhotoBarr

Láttu lækni þinn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- þú ert að taka önnur lyf (sjá hér að neðan)
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnavanda
- fjölskyldusaga um drermyndun
- þú ert 75 ára eða eldri
- þú átt eða hefur átt við hjarta- eða lungnasjúkdóm að stríða

Það ætti ekki að nota PhotoBarr hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri, sökum þess að ónóg reynsla er af lyfinu

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef önnur lyf eru notuð eða hafa verið notuð nýverið, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sum önnur lyf kunna að auka hættuna á ljósnæmisviðbrögðum, t.d. sýklalyf og/eða lyf gegn sykursýki.

Notkun PhotoBarr með mat og drykk

Meðferð með leysiljósi mun valda erfiðleikum við að kyngja (sársauka, ógleði og uppköstum). Þess vegna ættir þú aðeins að neyta fljótandi fæðis í nokkra daga (í sumum tilfellum í allt að 4 vikur).

Ef ómögulegt reynist að matast eða drekka eða ef uppköst verða þrálát ber að fara aftur til heilbrigðisstofnunarinnar og leita lækniaðstoðar.

Meðganga og brjóstagjöf

Það ætti ekki að nota PhotoBarr á meðgöngu nema það sé klárlega nauðsynlegt.

Konur á barnsburðaraldri ættu að gera ráðstafanir til að nota viðunandi getnaðarvörn meðan á meðferð með PhotoBarr stendur og í allt að 90 daga eftir að henni lýkur.

Rétt er að hætta brjóstagjöf áður en notkun PhotoBarr hefst.

Akstur og notkun véla:

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Það kann að vera að þú fái róandi lyf á meðan á ljósmeðferð stendur. Í því tilfalli ætti að forðast athafnir sem krefjast skýrleika í hugsun, t.d. að aka bíl eða nota hvers kyns vélar.

3. HVERNIG Á AÐ NOTA PHOTOBARR

Hvernig virkar ljóshrifameðferð (PDT)?

Ein ljóshrifameðferð samanstendur af einni innsprautun PhotoBarr og einni eða tveimur lýsingum með leysi. Til að auka svörunarhraða kann að vera nauðsynlegt að gangast undir allt að þrjár ljóshrifameðferðir, með a.m.k. 90 daga millibili.

PhotoBarr lyfjagjöf: Gefin er ein inndæling af PhotoBarr í æð (2 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar) 40 til 50 klukkustundum fyrir meðferð með leysi. Rauðbrúnu lausninni er sprautað hægt, í 3-5 mínútur, í bláæð.

Meðferð með leysi: Læknirinn mun beina leysinum (leysirinn brennir ekki) að viðkomandi svæði með holsjá (tæki sem notað er til að sjá inn í ákveðna hluta líkamans). Það kann að vera að þú fái aðra meðferð með leysiljósi 96-120 klukkustundum eftir fyrstu PhotoBarr sprautuna. Gefið verður inn deyfandi lyf ásamt staðdeyfingu til að draga sem mest úr óþægindum.

Ef þú kemst ekki í leysiljósmeðferðina

Bæði lyfið og leysiljósið eru nauðsynlegir þættir í meðferðinni. Komist þú að því að þú hefur gleymt að fara í leysimeðferðina, skaltu hafa samband við lækni þinn tafarlaust. Læknirinn ákveður hvernig meðferðinni skuli haldið áfram.

Hvernig koma skal í veg fyrir ljósnæmisviðbrögð

Ljósnæmisviðbrögð eru afar algeng aukaverkun PhotoBarrs (þau koma fyrir hjá fleiri en 2 notendum lyfsins af hverjum 3). Að mestu leyti koma þau fram í mynd viðbragða sem minna á sólbruna, daufum roða á húð sem verður fyrir ljósi, venjulega í andliti og á höndum. Í **90 daga** eftir að þér hefur verið gefið PhotoBarr í æð, verður þú að gæta þess að húð þín og augu komist ekki í snertingu við ljós. Ef þú átt við lifrarvanda að stríða getur þessi tími varað lengur.

Þar sem PhotoBarr er virkjað með rauða hluta ljóssins mun sólarvörn sem ver gegn útfjólubláum geislum (UV) ekki verja þig fyrir ljósnæmisviðbrögðum.

Beint sólarljós:

Áður en þú færð PhotoBarr sprautu skaltu ganga úr skugga um að það séu viðunandi skyggni og gluggatjöld á heimili þínu til að útiloka sterkt sólarljós. Ef þú ferð út í dagsbirtu (jafnvel þótt skýjað sé eða þú ferðist í bíl) ættir þú að gera eftirfarandi ráðstafanir:

- hylja eins mikinn hluta húðarinnar og unnt er með því að klæðast síðum ermum og buxum, sokkum, skóm, hönskum og barðastórum hatti.
- vernda augun með dökkum sólgleraugum.
- mundu að hafa með þér hlífðarfatnað og sólgleraugu því ljósnæmið kemur fram um leið og sprautan er gefin.

Lýsing innandyr:

Forðast ber beina snertingu við skær ljós innandyr, þ.m.t. ljós á tannlækna- og skurðstofum, naktar ljósaperur í lítilli fjarlægð og neónljós.

Hins vegar er gott að húðin verði fyrir venjulegu ljósi innandyr, til að hraða eðlilegrar eyðingu áhrifa lyfsins í líkamanum. Ekki þarf að hafa við í myrkvöðu herbergi.

Próf á ljósnæmi húðar

Þegar um 90 dagar eru liðnir frá inngjöf PhotoBarr, ættir þú að prófa ljósnæmi húðar þinnar á eftirfarandi hátt:

Klipptu gat sem er um 5 cm í þvermál í bréfpoka, settu hann á hönd þína eða olnboga (ekki andlitið).

Láttu sólina skína á lítið svæði á húðinni í 10 mínútur.

Athugaðu hvort rauðir blettir, bólga eða blöðrur hafa komið fram að einum degi liðnum.

- ef ekkert slíkt er að finna á svæðinu sem komið var í snertingu við sólarljós, getur þú smám saman aftur tekið upp venjulega útivist, með því að draga úr útsetningu fyrir sólarljósi um hádaginn.
- Ef einhver þessara einkenna koma í ljós, skal halda áfram að verjast sterku ljósi í tvær vikur í viðbót og kanna viðbrögð húðarinnar síðan aftur.

Farir þú í frí til staðar þar sem er meira solskin skaltu muna að kanna viðbrögð húðarinnar aftur, sérstaklega ef einhver svæði húðarinnar hafa ekki verið útsett fyrir sólarljósi síðan þú fórst í PhotoBarr meðferðina.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur PhotoBarr valdið aukaverkunum, þó ekki hjá öllum.

Allir sjúklingar sem fá PhotoBarr verða ljósnæmir (viðkvæmir fyrir ljósi) og verða að gæta varúðar til að forðast beint sólarljós og sterkt ljós innandyr (sjá *Hvernig koma skal í veg fyrir ljósnæmisviðbrögð hér á undan*).

Láttu lækninn þinn **tafarlaust** vita:

- ef þú verður var við að sjón þín breytist. Þá ættir þú að fara til augnlæknis.
- ef þú getur alls ekki kyngt eða ef uppköst eru þrálát.

Aukaverkanir geta komið upp með ákveðinni tíðni, sem er skilgreind með eftirfarandi hætti:

Mjög algengar:	koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum
Algengar:	koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100
Sjaldgæfar:	koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000
Mjög sjaldgæfar:	koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000
Koma örsjaldan fyrir:	koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum

Tíðni ekki þekkt:	ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.
-------------------	---

Mjög algengar aukaverkanir

- hiti
- ljósnæmisviðbrögð (sjá kafla 3)
- uppköst, ógleði
- þrengsli í vélinda, erfiðleikar við að kyngja sem kunna að valda sársauka
- hægðatregða, vessaþurrð

Algengar aukaverkanir

- bakverkur, verkur í hand- og fótleggjum, sársauki vegna meðferðarinnar
- höfuðverkur, taugaveiklun, náladofi, erfiðleikar við svefn
- stífur kviður, magaverkir, blóðuppköst
- kvillar í vélinda á borð við sár, ertingu eða þrengingu
- lausar hægðir, dökkar og tjörukenndar hægðir, hálsbólga, hiksti, ropar
- vökvi í brjóstholi, verkur í brjóstholi, hraður hjartsláttur, andnauð, skjálfti vegna hás hita, hrollur
- þyngdartap, minnkuð matarlyst, þreytutilfinning, tap á bragðskyni
- sár á húð, útbrot, kláði, ofsakláði, breyting á húðlit, klór, ör, óeðlilegur vefur, hnúðar á húðinni, afar litlar blöðrur á húðinni, þurr og viðkvæm húð

Sjaldgæfar aukaverkanir

- öndunarerfiðleikar, minnkun á súrefnismagni, köfnunartilfinning, bólga í öndunarvegi, vökvi í öndunarvegi, áreynslumæði, önghljóð, meira slím með hósta, blóðhósti, stíflað nef.
- lungnasýking, bólga í ennisholum,
- brjóstverkir eða hjartaáfall, hár eða lágur blóðþrýstingur, óþægindi í brjóstholi.
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðþrífum, aukning á hvítum blóðfrumum, lágt kalíummagn
- blæðing, blóðmissir, aukin tilhneiging til að fá mar
- brjóstastækkun hjá körlum, þvagteppa, hitaþol, kaldur sviti, nætursviti
- almenn bólga, almennur verkur, verkur í beinagrindarvöðvum í brjósti, stíðleiki í liðamótum, bólga í hæl
- skjálfti, eirðarleysi, sundl, doði, hitasteypa, slappleiki, slæm líðan
- heyrnartap, suð í eyrum, bólga í auga, augnverkur
- útbrot, roði við inngjafarstað, sveppasýking í nöglum, sýking í húð, blöðrur, kláði í húð, örbrigtsli, verkur í ör, hrúður, dökkar vörtur á húð, óeðlilegur hárvöxtur

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt

- sýking í lungum
- fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- drer
- skemmd í þörmum, óeðlilegt op á milli barka og vélinda
- ofnæmisviðbrögð
- blóðsegar í æðum, stífla í slagæðum, bólga í bláæð

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG Á AÐ GEYMA PHOTOBARR

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

Notið ekki PhotoBarr eftir fyrningardagsetninguna sem prentuð er á ytri umbúðir og hettuglasið á eftir FYRNIÐ.

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til að verja það gegn ljósi.

Eftir upplausn ber að vernda PhotoBarr fyrir ljósi og nota það strax (innan 3 klukkustunda).

Efnafræðilegur og eðlisfræðilegur stöðugleiki meðan á notkun stendur hefur verið staðfestur í 3 klukkustundir við 23°C. Með tilliti til örverufræði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymsluþol meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur PhotoBarr

- Virka efnið er porfímeratríum. Hvert hettuglas inniheldur 75 mg porfímeratríum. Eftir upplausn inniheldur hver ml af lausn 2,5 mg af porfímeratríum.
- Önnur innihaldsefni eru saltsýra og/eða natríumhýdroxíð (til sýrustigsjöfnunar).

Útlit PhotoBarr og innihald pakkningar

PhotoBarr er rauðbrúnn stungulyfsstofn, lausn.

Eitt einnota hettuglas er í hverri pakkningu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur í

Ef frekari upplýsinga er óskað um lyfið, vinsamlegast hafið samband við markaðsleyfishafa.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.