

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PhotoBarr 15 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul bevat 15 mg porfimeer-natrium. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 2,5 mg porfimeer-natrium

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie

Een donkerrood tot roodbruin gevriesdroogd poeder of cake

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fotodynamische therapie (PDT) met PhotoBarr is geïndiceerd voor verwijdering van ernstige dysplasie (high-grade dysplasia of HGD) bij patiënten met Barrett's oesophagus (BO).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Fotodynamische therapie met PhotoBarr mag alleen uitgevoerd worden door, of onder de supervisie van, een arts met ervaring in endoscopische laserbehandelingen. Het geneesmiddel mag alleen worden toegediend als het juiste materiaal voorhanden is en er onmiddellijk personeel beschikbaar is dat ervaring heeft met de evaluatie en behandeling van anafylaxie.

Dosering

De aanbevolen PhotoBarr-dosis is 2 mg/kg lichaamsgewicht.

Gereconstitueerde PhotoBarr-oplossing (ml) = $\frac{\text{gewicht patiënt (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{gewicht patiënt}$

Na reconstitutie is PhotoBarr een donkerrode tot roodbruine, ondoorzichtige oplossing.

Er mag alleen een oplossing worden gebruikt die vrij is van deeltjes en die geen zichtbare tekenen van degradatie vertoont.

Fotodynamische therapie met PhotoBarr is een proces dat uit twee stadia bestaat waarbij zowel een medicinaal product als licht worden toegediend. Een PDT-kuur bestaat uit een injectie plus een of twee keer toediening van licht.

In geval van hardnekkige ernstige dysplasie kunnen vervolgbehandelkuren (met een maximum van drie kuren) gegeven worden (met een minimuminterval van 90 dagen) om de reactiesnelheid te bevorderen. Dit moet afgewogen worden tegen de verhoging van de mate van vernauwing (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Progressie tot kanker was gerelateerd aan het aantal toegediende PDT-kuren. Patiënten die meer dan één PDT-kuur kregen toegediend, liepen een groter risico op het ontwikkelen van kanker dan patiënten die twee of drie PDT-kuren kregen toegediend (50% vs. 39% en 11% respectievelijk).

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Artsen moeten ervaring hebben met het gebruik van PDT. Het eerste stadium van PDT is de langzame intraveneuze injectie van PhotoBarr. Het tweede stadium van de therapie is de toediening van licht door middel van laser, 40 tot 50 uur na de injectie met PhotoBarr. Patiënten kunnen 96 tot 120 uur na toediening een vervolglaserapplicatie krijgen.

PhotoBarr moet toegediend worden als een enkele langzame intraveneuze injectie gedurende 3 tot 5 minuten. Indien het per ongeluk paraveneus geïnjecteerd wordt, kan er schade ontstaan in paraveneus weefsel. Bijzondere voorzichtigheid is geboden om extravasatie op de plaats van injectie te voorkomen. Indien er toch extravasatie optreedt, dient dit gebied gedurende ten minste 90 dagen tegen licht beschermd te worden. Er is geen nuttig effect bekend van injectie met een andere stof op de plaats van extravasatie.

Ongeveer 40 tot 50 uur na toediening van PhotoBarr moet licht toegediend worden door middel van een fiber-optische diffusor die door het centrale kanaal van een centrerende ballon geleid is. De keuze van fiber-optische diffusor/ballon combinatie hangt af van de lengte van de te behandelen oesophagus (Tabel 1).

Tabel 1. Fiber-optische diffusor/ballon combinatie^a

Te behandelen lengte van Barrett's mucosa (cm)	Maat fiber-optische diffusor (cm)	Maat ballonvenster (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Waar mogelijk dient het BO-segment dat voor behandeling in aanmerking komt, aan de proximale en distale einden een marge normaal weefsel van een paar millimeter te hebben.

Lichtdosis

Fotoactivatie wordt bepaald door de totale toegediende lichtdosis. Het doel is om alle dysplasiegebieden en de totale lengte van de BO te belichten en te behandelen. De toegediende lichtdosis zal 130 Joules/cm (J/cm) diffusorlengte zijn bij gebruikmaking van een centrerende ballon. Gebaseerd op preklinische studies varieert de acceptabele lichtintensiteit voor de ballon/diffusorcombinatie van 175 tot 270 mW/cm diffusor.

Om de lichtdosering te berekenen is de volgende specifieke lichtdosimetrie vergelijking van toepassing op alle fiber-optische diffusors:

$$\text{De lichtdosis (J/cm)} = \frac{\text{poweroutput van de diffusor (W)} \times \text{behandeltijd (sec)}}{\text{diffusorlengte (cm)}}$$

Tabel 2 geeft de instellingen die gebruikt zouden kunnen worden om de dosis in de kortst mogelijke tijd te leveren (lichtintensiteit van 270 mW/cm). Een tweede optie (lichtintensiteit van 200 mW/cm) is toegevoegd voor lasers met een totale capaciteit van niet meer dan 2,5 W.

Tabel 2. Fiber-optische poweroutputs en behandelzeiten nodig om 130 J/cm diffusorlengte te leveren gebruikmakend van de centrerende ballon

Ballon-venster-lengte (cm)	Diffusorlengte (cm)	Lichtintensiteit (mW/cm)	Benodigde poweroutput van diffusor ^a (W)	Behandeltijd (sec)	Behandeltijd (min:sec)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Zoals gemeten door onderdompeling van de diffusor in de cuvet in de intensiteitsmeter en door langzaam de laser op te draaien. Nota bene: Er mag niet meer dan 1,5 keer de benodigde diffusor poweroutput van de laser gevraagd worden. Indien meer dan dit nodig is, moet het systeem nagekeken worden.

Korte fiber-optische diffusors ($\leq 2,5$ cm) moeten gebruikt worden voor de voorbehandeling van noduli met 50 J/cm diffusorlengte voor de reguliere ballonbehandeling in de eerste laserlichtsessie of voor de behandeling van 'skip' gebieden na de eerste lichtsessie. Voor deze behandeling wordt de fiber-optische diffusor gebruikt zonder ballon en er moet een lichtintensiteit van 400 mW/cm gebruikt worden. Tabel 3 laat de geschikte fiber-optische poweroutput en behandelzeiten zien als gebruikgemaakt wordt van een lichtintensiteit van 400 mW/cm.

Tabel 3. Korte fiber-optische diffusors om te gebruiken zonder centrerende ballon om 50 J/cm diffusorlengte toe te dienen met een lichtintensiteit van 400 mW/cm

Diffusorlengte (cm)	Benodigde poweroutput van de diffusor ^a (W)	Behandeltijd (sec)	Behandeltijd (min:sec)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Zoals gemeten door onderdompeling van de diffusor in de cuvet in de powermeter en door langzaam de laser op te draaien. Nota bene: Er mag niet meer dan 1,5 keer de benodigde diffusor poweroutput van de laser gevraagd worden. Indien meer dan dit nodig is, moet het systeem nagekeken worden.

De eerste lichtapplicatie

Een maximum van 7 cm van Barrett's mucosa wordt in de eerste lichtsessie behandeld gebruikmakend van een geschikte maat centrerende ballon en fiber-optische diffusor (Tabel 1). Voor zover mogelijk moet het segment dat geselecteerd is voor de eerste lichtapplicatie, alle gebieden van dysplasie bevatten. Het BO-segment dat geselecteerd is voor de eerste lichtapplicaties, zou indien mogelijk ook een normale weefselmarge van een paar millimeter aan de proximale en distale einden moeten hebben. Noduli moeten worden voorbehandeld met een lichtdosis van 50 J/cm diffusorlengte met een korte ($\leq 2,5$ cm) fiber-optische diffusor die direct tegen de noduli geplaatst is, gevolgd door standaardballonapplicatie als boven beschreven.

Vervolg lichtapplicatie

Een tweede laserlichtapplicatie kan gegeven worden aan een eerder behandeld segment dat een 'skip' gebied (d.i. een gebied dat niet voldoende mucosale respons vertoont) laat zien, door gebruik te maken van een korte ($\leq 2,5$ cm) fiber-optische diffusor met een lichtdosering van 50 J/cm diffusorlengte (zie Tabel 3). Het behandelingschema wordt samengevat in Tabel 4. Bij patiënten met BO van meer dan 7 cm moet het resterende onbehandelde deel van Barrett's epitheel ten minste 90 dagen later behandeld worden met een vervolg-PDT-kuur.

Tabel 4. Ernstige dysplasie in Barrett's oesophagus van ≤ 7 cm

Procedure	Onderzoeksdag	Lichttoedieningsapparatuur	Behandeldoel
PhotoBarr-injectie	Dag 1	nvt	Opname van fotosensitizer
Laserlicht-applicatie	Dag 3 ^a	3, 5 of 7 cm ballon (130 J/cm)	Fotoactivatie
Laserlicht-applicatie	Dag 5	Korte ($\leq 2,5$ cm) fiber-optische diffusor (50 J/cm)	Behandeling van alleen 'skip' gebieden

^aAfzonderlijke noduli zullen een eerste lichtapplicatie van 50 J/cm (gebruikmakend van een korte diffusor) krijgen voor de ballonlichtapplicatie.

Patiënten kunnen minstens 90 dagen na de eerste therapie een vervolgkuur PDT krijgen; maximaal drie PDT-kuren (elke injectie ten minste 90 dagen na de vorige) kunnen gegeven worden aan een al eerder behandeld segment dat nog dysplasie vertoont of aan een nieuw segment als het eerste Barrett's segment meer dan 7 cm lang was. Zowel overgebleven als verdere segmenten kunnen worden behandeld in dezelfde lichtsessie(s) indien de totale lengte van de met de ballon/diffusorcombinatie behandelde segmenten niet groter is dan 7 cm. In geval van een al eerder behandeld oesophagus-segment, indien niet voldoende genezing is opgetreden en/of de histologische bepaling van biopsieën geen uitsluitsel biedt, kan de vervolg-PDT-kuur voor nog eens 1 tot 2 maanden worden uitgesteld.

Speciale zorg voor een accurate PhotoBarr-dosering en/of -lichtdosering is van cruciaal belang, daar een verkeerde berekening van zowel medicinaal product of lichtdosering kan leiden tot een minder effectieve behandeling of oorzaak kan zijn van een schadelijk effect voor de patiënt. Fotodynamische therapie met PhotoBarr mag alleen toegediend worden door artsen die ervaring hebben met het endoscopisch gebruik van PDT en alleen in die instellingen die voor de procedure zijn toegerust.

Specifieke populaties

Pediatrische patiënten

PhotoBarr dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Doseringsmodificatie gebaseerd op leeftijd is niet vereist.

Gestoorte nierfunctie

De invloed van gestoorde nierfunctie op blootstelling aan porfimeer-natrium is niet onderzocht (zie rubriek 4.3).

Gestoorte leverfunctie

De invloed van gestoorde leverfunctie op blootstelling aan porfimeer-natrium is niet onderzocht (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, andere porfyrinen of een van de hulpstoffen.

Porfyrie.

Ernstige stoornissen van nier- en/of leverfunctie.

Varices van maag of slokdarm of patiënten met oesophagale ulcera van meer dan 1 cm in diameter.

Tracheo-oesophagale of broncho-oesophagale fistels.

Verdenking op erosie van grote bloedvaten vanwege het risico op een grote, mogelijk fatale, bloeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en vooral de veiligheid van PDT met PhotoBarr zijn niet vastgesteld bij patiënten met contra-indicaties voor oesophagusresectie, of die daarvoor niet in aanmerking komen. Fotodynamische therapie met PhotoBarr is uitsluitend onderzocht bij patiënten die geen ernstige medische aandoening hadden, zoals congestief hartfalen in een gevorderd stadium of ernstige longaandoeningen, waardoor deze patiënten niet in aanmerking zouden komen voor chirurgische procedures.

In klinische trials is PhotoBarr PDT alleen getest bij patiënten als eenvoudige behandeling voor mucosa ablatieve therapie. De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten bij wie de behandeling met andere plaatselijke mucosa ablatieve therapie gefaald had, is niet onderzocht.

Ouderen

Patiënten ouder dan 75 jaar zouden een hoger risico kunnen lopen op nadelige gevolgen voor wat betreft de ademhaling, zoals pleuratransudaat en dyspnoe.

Long- of hartaandoeningen

Patiënten met long- of hartaandoeningen of die deze aandoeningen in de anamnese hebben, dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. Deze patiënten kunnen een hoger risico lopen op het ontwikkelen van hart- en longproblemen zoals hartritmestoornissen, angina pectoris, dyspnoe, hoesten, pleuratransudaat, faryngitis, atelectase en problemen als dehydratatie (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheid voor licht

Alle patiënten die PhotoBarr krijgen, worden overgevoelig voor licht. Er dienen gedurende ten minste 90 dagen na de behandeling voorzorgsmaatregelen genomen te worden om blootstelling van huid en ogen aan direct zonlicht of felle binnenverlichting (van onderzoekslampen, inclusief tandheelkundige lampen, operatiekamerlampen, onafgeschermd gloeilampen op korte afstand, neonverlichting, etc.) omdat sommige patiënten overgevoelig voor licht kunnen blijven voor meer dan 90 dagen. Tijdens deze periode dienen patiënten buitenshuis een donkere zonnebril te dragen met een gemiddelde doorlating van wit licht van minder dan 4%. De overgevoeligheid voor licht komt door restanten van de fotoactieve stoffen die in alle delen van de huid aanwezig zijn. Blootstelling van de huid aan normale binnenverlichting heeft echter een gunstig effect omdat het resterende medicinaal product geleidelijk inactief wordt door een fotoblekingsreactie. Om die reden dienen patiënten gedurende deze periode niet binnen te blijven in een verduisterde kamer en dienen ze gestimuleerd te worden hun huid aan normale binnenverlichting bloot te stellen. Het niveau van lichtovergevoeligheid zal variëren voor verschillende gebieden van het lichaam, afhankelijk van de mate van eerdere blootstelling aan licht. Alvorens de huid bloot te stellen aan direct zonlicht of felle binnenverlichting, dient de patiënt dit te testen op restlichtovergevoeligheid. Een klein huidgebied dient gedurende 10 minuten aan zonlicht te worden blootgesteld. Het weefsel rond de ogen kan gevoeliger zijn en om die reden is het niet aan te raden het gezicht voor de test te gebruiken. Als er binnen 24 uur geen overgevoeligheidsreactie (roodheid, oedeem, blaarvorming) optreedt, kan de patiënt geleidelijk de normale activiteiten buitenshuis hervatten, hoewel in het begin voorzichtigheid betracht moet worden en geleidelijk de blootstelling opgevoerd moet worden. Als er een overgevoeligheidsreactie optreedt op de geteste huid, dient de patiënt nog 2 weken voorzorgsmaatregelen toe te passen alvorens de huid opnieuw te testen. Indien patiënten naar een ander geografisch gebied met meer zonlicht reizen, dienen ze het overgevoeligheidsniveau opnieuw te testen. Conventionele UV (ultraviolet)-zonnefilters bieden geen bescherming tegen lichtovergevoeligheidsreacties van de huid omdat fotoactivatie veroorzaakt wordt door zichtbaar licht.

Gestoorde leverfunctie

Er zijn geen farmacokinetische en veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten met een gestoorde leverfunctie. Op basis van gegevens over afscheiding van fotoactieve stoffen door voornamelijk de lever en gal, kunnen de ernst van fototoxische reacties en de duur van fotosensibiliteit zijn verhoogd bij patiënten met zowel lichte als ernstige leverfunctiestoornissen. PhotoBarr is gecontraïndiceerd bij

patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen moet verteld worden dat de hierna genoemde voorzorgsmaatregelen mogelijk langer dan 90 dagen in acht genomen moeten worden.

Oculaire gevoeligheid

Patiënten dienen hun oogarts te raadplegen als ze na de behandeling met PhotoBarr PDT veranderingen bemerken in hun visus.

Overgevoeligheid

Er is melding gemaakt van acute overgevoelighedsreacties, met inbegrip van anafylaxie. In geval van een allergische reactie moeten geschikte maatregelen (zorgstandaard) worden genomen en mag de PDT-behandeling niet worden herhaald. Het geneesmiddel mag alleen worden toegediend als het juiste materiaal voorhanden is en er onmiddellijk personeel beschikbaar is dat ervaring heeft met de evaluatie en behandeling van anafylaxie.

Niet-cardiale pijn op de borst

Als gevolg van de PDT-behandeling kunnen patiënten klagen over substernale pijn in de borst door inflammatoire reacties in het behandelingsgebied. Deze pijn kan hevig genoeg zijn voor het kortdurend voorschrijven van opiumafgeleide analgesie.

Oesofageale stenose

Profylactisch gebruik van corticosteroïden om de vorming van vernauwingen te verminderen, dient tijdens de PDT vermeden te worden omdat het gebruik hiervan geen vermindering heeft laten zien en zelfs de vorming van vernauwing kan verergeren.

Voeding van patiënten

PhotoBarr PDT veroorzaakt regelmatig dysfagie, odynofagie, misselijkheid en braken. Om die reden moet patiënten aangeraden worden vloeibaar voedsel te gebruiken gedurende de eerste dagen (tot 4 weken) na de laserlichtapplicatie. Als de inname van voedsel en/of drinken onmogelijk wordt of als er regelmatig braken optreedt, moet patiënten aangeraden worden terug te komen naar het ziekenhuis voor onderzoek en eventueel voor intraveneuze vochttoediening.

Vóór of na bestraling gebruiken

Als PDT gebruikt wordt voor of na radiotherapie, dient er voldoende tijd tussen de therapieën te zitten om ervoor te zorgen dat de inflammatoire reactie die veroorzaakt is door de eerste behandeling, voor voortzetting van de behandeling afgenomen is.

Trombo-embolie

Het risico van trombo-embolische voorvallen kan toenemen, met name bij patiënten die langer geïmmobiliseerd zijn, na een grote ingreep of bij andere trombo-embolische risicofactoren.

Follow-up-procedure

Gegevens over het langetermijneffect van PhotoBarr (na twee jaar) zijn op dit moment niet beschikbaar. Behandelend artsen dienen zich tevens bewust te zijn van de mogelijkheid van schilferige woekering en het risico van het over het hoofd zien van kanker. Om die reden moet adequate en nauwgezette controle voortgezet worden ondanks mogelijk endoscopisch partieel of volledig herstel van het normale schilferige mucosa. In de klinische studies met PhotoBarr werd elke drie maanden een follow-upcontrole gedaan, of elke zes maanden, indien vier achtereenvolgende biopsie-uitslagen geen ernstige dysplasie meer hadden laten zien (zie rubriek 5.1). De beschikbare behandel- en controlerichtlijnen dienen in acht genomen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd met PhotoBarr om de farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen te onderzoeken.

Uit een studie naar farmacodynamische interacties bleek dat het geven van corticosteroïden voor of tegelijkertijd met PDT om de vorming van vernauwingen te verminderen, de veiligheid van de behandeling vermindert.

Het is mogelijk dat tegelijkertijd gebruik van andere fotosensitiserende agentia (bv. tetracyclinen, sulfonamiden, fenothiazinen, sulfonylurea hypoglycemische agentia, thiazide diuretica, griseofulvin en fluoroquinolonen) de lichtovergevoeligheidsreactie zou kunnen verergeren.

PhotoBarr PDT veroorzaakt directe intracellulaire schade door het starten van radicale kettingreacties die intracellulaire membranen en mitochondria beschadigen. Weefselschade treedt ook op als gevolg van ischemie door vasoconstrictie, trombocytactivatie, -aggregatie en -stolling. Dierproeven en in-celcultuurstudies hebben aangetoond dat veel actieve substanties de effecten van PDT kunnen beïnvloeden, waarvan mogelijke voorbeelden hieronder staan vermeld. Er zijn geen gegevens bij mensen bekend om deze mogelijkheden te bekrachtigen of te weerleggen. Samenstellingen die actieve vormen van zuurstof vernietigen of radicalen, als dimethyl sulfoxide, beta-caroteen, ethanol, formiaat en mannitol, aan zich binden, worden geacht PDT-activiteit te verminderen. Preklinische gegevens wijzen er ook op dat wefselischemie, allopurinol, calciumkanaalblokkers en sommige prostaglandinesynthese-inhibitoren zouden kunnen interfereren met PhotoBarr PDT. Medicinale producten die stolling, vasoconstrictie of trombocyttaggregatie, bv. thromboxane A₂-inhibitoren, verminderen, zouden de werkzaamheid van PDT kunnen verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van porfimeer-natrium bij zwangere vrouwen. De uitgevoerde dierproeven bieden geen uitsluitsel over de gevolgen op de ontwikkeling van embryo/foetus, de baring en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Porfimeer-natrium dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve contraceptie voor, tijdens en gedurende ten minste 90 dagen na de behandeling te gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of porfimeer-natrium wordt uitgescheiden in moedermelk. Bij ratten werd porfimeer-natrium aangetoond in de moedermelk. Voor de behandeling dient borstvoeding te worden gestaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Voor de PDT-procedure kan verdoving nodig zijn en als gevolg daarvan moet voorzichtigheid worden betracht. Patiënten dienen geen auto te besturen of machines te bedienen na de lichtbehandeling wanneer zij zijn verdoofd tijdens de procedure.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Alle patiënten die PhotoBarr krijgen, worden overgevoelig voor licht en dienen voorzorgsmaatregelen in acht te nemen voor het vermijden van zonlicht en felle binnenverlichting (zie rubriek 4.4). In een open label farmacokinetische studie vertoonden alle 24 gezonde proefpersonen overgevoeligheidsreacties voor licht, die gekenmerkt werden door het voorkomen van erythemateuze uitslag en oedeem, die mild tot gematigd in intensiteit waren. De lichtovergevoeligheidsreacties kwamen voornamelijk voor op het gezicht, de handen en in de nekregio, wat de huidgebieden zijn die het meest gevoelig zijn voor toevallige blootstelling aan zonlicht. Andere minder voorkomende huidmanifestaties werden gemeld zoals versterkte haargroei, ontkleuring van de huid, huidnoduli, rimpelvorming van de huid en kwetsbaarheid van de huid. Deze manifestaties kunnen geweten worden

aan een pseudoporfyrische toestand (tijdelijke door gebruik van medicinale producten veroorzaakte cutane porfyrie). De frequentie en aard van de lichtovergevoeligheidsreacties die tijdens deze studie gemeld zijn, zijn niet dezelfde als de gedocumenteerde incidentie die in eerdere klinische studies bij kankerpatiënten (ongeveer 20%) gezien is, of de spontaan gemelde incidentie door commercieel gebruik van PhotoBarr (minder dan 20%). Het is mogelijk dat langdurige blootstelling aan licht in het klinisch onderzoekscentrum of toevallige blootstelling aan zonlicht na ontslag kan leiden tot de hoge frequentie van lichtovergevoeligheidsreacties. De meer actieve levensstijl van de gezonde en relatief jongere proefpersonen vergeleken met kankerpatiënten kan een bijdragende factor geweest zijn in deze lichtovergevoeligheidsreacties.

PhotoBarr PDT plus omeprazol (PDT + OM)-behandeling is vergeleken met een groep behandeld met alleen omeprazol (alleen OM), in de BO met HGD gecontroleerde klinische trial. In de PDT + OM-groep werden 133 patiënten behandeld. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren lichtovergevoeligheidsreacties (69%), oesophageale stenose (40%), braken (32%), pijn in de borst van niet-cardiale oorsprong (20%), pyrexie (20%), dysphagie (19%), constipatie (13%), dehydratie (12%) en misselijkheid (11%). De meerderheid van deze gemelde bijwerkingen waren mild tot gematigd in intensiteit.

b. Getabuleerde samenvatting van de bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen zijn hieronder vermeld in Tabel 5 per orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak (> 1/10); Vaak (> 1/100, < 1/10); Soms (> 1/1000, < 1/100); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5. Samenvatting van de bijwerkingen van porfimer sodium

<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	
Soms:	Bronchitis, schimmelinfectie van de nagel, sinusitis, huidinfectie
Niet bekend:	Longontsteking
<u>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</u>	
Soms:	Basaal celcarcinomen, lentigo
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Soms:	Leukocytose
Niet bekend:	Anemie
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	
Niet bekend:	Overgevoeligheid
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Zeer vaak:	Dehydratie*
Vaak:	Verminderde eetlust, elektrolytische onbalans
Soms:	Hypokaliëmie
<u>Psychische stoornissen</u>	
Vaak:	Angst, slaapstoornissen
Soms:	Rusteloosheid
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Vaak:	Hoofdpijn, paresthesieën, dysgeusie
Soms:	Duizeligheid, hypo-esthesie, tremor
<u>Oogaandoeningen</u>	
Soms:	Oogirritatie, oedeem van het oog
Niet bekend:	Cataract
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>	
Soms:	Doofheid, tinnitus, verergering van tinnitus
<u>Hartaandoeningen</u>	
Vaak:	Tachycardie, pijn op de borst

<i>Soms:</i>	Angina pectoris, atriumfibrillatie, atriumfladderen, borstklachten
<u>Bloedvataandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Hypertensie, hemorrhagie, opvliegers, hypotensie, orthostatische hypotensie
<i>Niet bekend:</i>	Embolie, diepveneuze trombose, flebitis
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	
<i>Vaak:</i>	Pleuratransudaat, faryngitis, atelectase, dyspnoe
<i>Soms:</i>	Verstikking, inspanningsdyspnoe, haemoptyse, hypoxie, neusverstopping, aspiratiepneumonie, productieve hoest, ademhalingsdepressie, verstopping van de tractus respiratorius, piepende ademhaling
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	
<i>Zeer vaak:</i>	Oesophageale stenose*, braken*, dysfagie, constipatie, misselijkheid*
<i>Vaak:</i>	Hikken, odynofagie, diarree, dyspepsie, oesophageale ulcer, pijn in de bovenbuik*, buikpijn, hematemese, oesophageale pijn, oprispingen, melaena (bloed in de ontlasting), oesophageale aandoeningen, regurgitatie van voedsel, abdominale rigiditeit, oesophageal spasm, oesophagitis.
<i>Soms:</i>	Dunne ontlasting, ulceratieve oesophagitis, klachten van het abdomen, vergroting van het abdomen, pijn in de lage buik, verworven pylorus stenose, kloven in de lippen, colitis, flatulentie, gastritis, gastro-intestinale bloeding, halitose, oesophageale bloeding, oesophageale perforatie.
<i>Niet bekend:</i>	Tracheo-oesofageaal fistel, gastrointestinale necrose
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
<i>Zeer vaak:</i>	Overgevoeligheidsreactie op licht
<i>Vaak:</i>	Pruritus, huiduitslag, kwetsbaarheid van de huid, ontkleuring van de huid, huidzweer, exfoliatieve dermatitis, droge huid, warmte-uitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, litteken, hyperpigmentatie van de huid, huidafect, huidnodule, urticaria
<i>Soms:</i>	Koud zweet, dermatitis, abnormale haargroei, verhoogde kans op blauwe plekken, keloid litteken, nachtelijk zweten, fotosensitieve uitslag, vlekkerige uitslag, schilferige uitslag, korsten, littekenpijn, vitiligo.
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
<i>Vaak:</i>	Rugpijn, pijn in de extremiteiten
<i>Soms:</i>	Gewrichtscontractuur, bewegingsbeperking, spierpijn op de borst, fascitis plantaris
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Urineretentie
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Gynaecomastie
<u>Congenitale, familiale en genetische aandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Gepigmenteerde naevus
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	
<i>Zeer vaak:</i>	Pyrexie
<i>Vaak:</i>	Rigors, vermoeidheid
<i>Soms:</i>	Het warm hebben, erytheem op de plaats van de injectie, lethargie, malaise, perifeer oedeem, pijn, pitting oedeem, temperatuurintolerantie, zwakheid
<u>Onderzoeken</u>	
<i>Vaak:</i>	Afgenomen lichaamsgewicht, verhoging van de lichaamstemperatuur
<i>Soms:</i>	Verminderd albuminegehalte in het bloed, verhoogd chloridegehalte in het bloed, verhoogd ureagehalte in het bloed, verlaagd hematocriet, verlaagde hemoglobine, verminderde zuurstofsaturatie, vermindering totaal proteïnegehalte
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>	
<i>Vaak:</i>	Pijn na de procedure, abrasie

Soms:	Blaarvorming, postprocedure hemorrhagie
-------	---

* zie rubriek c.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Van de ernstige bijwerkingen (Serious Adverse Events of SAE's) in de PhotoBarr PDT + OM-groep, werden 44 gevallen (23,1%) beschouwd als gevolg van de behandeling. De meest frequent gemelde, aan de behandeling gerelateerde, ernstige nadelige reactie (Serious Adverse Reaction of SAR) was dehydratie (4%), wat door 5 patiënten ondervonden was. De meerderheid van de ondervonden SAR's waren aandoeningen van het maag-darmstelsel (8% - 11 patiënten), specifieke misselijkheid (3% - 4 patiënten), braken (3% - 4 patiënten) en pijn in de bovenbuik (2% - 2 patiënten).

De meerderheid van aan de behandeling gerelateerde oesophageale stenose (inclusief oesophageale vernauwing en obstructies) die in de PhotoBarr PDT + OM-groep werden gemeld, waren van milde of gematigde intensiteit (92%). Alle vernauwingen die voorkwamen, werden geacht een relatie te hebben met de behandeling waarvan 1% als ernstig werd betiteld.

Een aangetroffen percentage van 12% oesophageale vernauwingen werd waargenomen tijdens de eerste kuur van de behandeling. Het aangetroffen percentage steeg naar 32% wanneer een vervolgkuur werd gegeven, vooral in die gebieden waar de vervolgbehandeling de eerste behandeling overlapte en steeg met 10% bij die patiënten die een derde behandelkuur ondergingen. De meerderheid van deze vernauwingen was mild tot gematigd in intensiteit en kon door middel van 1 tot 2 dilataties gehanteerd worden. Acht procent waren ernstige vernauwingen die meerdere (6 tot meer dan 10) dilataties nodig hadden. De vorming van oesophageale stenose kan niet verminderd of geëlimineerd worden door het gebruik van steroïden.

4.9 Overdosering

PhotoBarr

Er is geen informatie over overdoseringssituaties bekend van PhotoBarr. De aanbevolen dosering van 2 mg/kg in plaats van de aanbevolen enkele toediening werd gegeven met een interval van twee dagen (10 patiënten) en drie keer binnen twee weken (1 patiënt), zonder vermelding van opmerkelijk nadelige reacties. Effecten van overdosering op de duur van fotosensitiviteit zijn onbekend. Laserbehandeling dient niet gegeven te worden als er een overdosering van PhotoBarr is toegediend. In geval van een overdosering dienen patiënten gedurende 90 dagen hun ogen en huid af te schermen van direct zonlicht of felle binnenverlichting. Na die tijd dienen patiënten een test te doen op rest fotosensitiviteit (zie rubriek 4.4). Porfimeer-natrium is niet geschikt voor dialyse.

Laserlicht

Lichtdoses van twee tot drie keer de aanbevolen dosis zijn aan een paar patiënten met oppervlakkige endobronchiale tumoren toegediend. Eén patiënt ondervond een levensbedreigende dyspnoe; de anderen hadden geen opmerkelijke complicaties. Verergerde symptomen en schade in normaal weefsel mogen verwacht worden na een overdosering van licht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Sensibilisatoren gebruikt in fotodynamische/belichtingstherapie, ATC-code: L01X D01

Werkingsmechanisme

Porfimeer-natrium is een mengsel van porphyrinedeeltjes die in kettingen van twee tot acht deeltjes aan elkaar vastzitten. De cytotoxische effecten van porfimeer-natrium zijn licht- en zuurstofafhankelijk. Fotodynamische therapie met PhotoBarr is een proces in twee stadia. Het eerste

stadium is de intraveneuze injectie van PhotoBarr. Klaring van een reeks weefsels komt voor na 40 tot 72 uur, maar porfimeer-natrium blijft langer aanwezig in tumoren, huid en organen van het reticulo-endotheliale systeem (inclusief lever en milt). Belichting van het doelgebied met 630 nm golflengte laserlicht is het volgende stadium van de therapie. Selectiviteit in tumor en dysplastieweefsel tijdens de behandeling komt deels door selectieve retentie van porfimeer-natrium, maar voornamelijk door een selectieve toediening van licht. Cellulaire schade veroorzaakt door porfimeer-natrium PDT is een gevolg van verbreiding van de reacties van vrije radicalen. Radicale initiëring kan optreden nadat porfimeer-natrium het licht absorbeert waardoor een porfyrine gestimuleerde status ontstaat. Activatie van porfimeer-natrium tot moleculaire zuurstof kan dan singlet zuurstof doen ontstaan. Als gevolg daarvan kunnen reacties van vrije radicalen superoxide en hydroxyl-radicalen doen ontstaan. Tumorcelfvernietiging doet zich ook voor als gevolg van ischemische necrose door vasculaire occlusie die mede ontstaat als gevolg van het vrijkomen van thromboxane A₂. De laserbehandeling leidt tot een fotochemisch en niet tot een thermisch effect. De necrotische reactie en ermee samenhangende ontstekingsreactie ontstaat geleidelijk gedurende meerdere dagen.

Klinische werkzaamheid

In een gecontroleerde klinische trial werd een PhotoBarr PDT + OM (omeprazol)-patiëntengroep (n=183) vergeleken met een patiëntengroep die alleen OM toegediend kregen (n=70). De patiënten die voor deze studie uitgekozen waren, moesten HGD in Barrett's oesophagus (BO) hebben dat door biopsie aangetoond was. Patiënten werden uitgesloten van de studie als er invasieve oesophageale kanker aanwezig was, als ze kanker in de anamnese hadden, anders dan niet-melanome huidkanker, of als ze al eerder PDT voor de oesophagus hadden gehad. Andere uitsluitingscriteria betroffen patiënten waarbij omeprazol-therapie gecontraïndiceerd was,

De patiënten, gerandomiseerd naar behandeling met PDT, kregen PhotoBarr met een dosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht door middel van een langzame intraveneuze injectie gedurende 3 tot 5 minuten. Een of 2 laserlichtbehandelingen werden toegediend na de PhotoBarr injectie. De eerste laserlichtsessie werd 40 tot 50 uur na de injectie gegeven en een vervolgsessie, indien geïndiceerd, werd 96 tot 120 uur na de injectie gegeven. Tegelijkertijd toediening van omeprazol (20 mg BID) begon ten minste 2 dagen voor de PhotoBarr-injectie. De patiënten, gerandomiseerd naar de alleen OM-groep kregen omeprazol 20 mg BID per os gedurende de duur van de studie.

Patiënten werden elke 3 maanden gevolgd tot 4 achtereenvolgende, kwartaalfollow-up endoscopische biopsieresultaten negatief waren voor HGD, en daarna tweejaarlijks tot de patiënt die het laatst was opgenomen een minimum van 24 maanden follow-upbeoordelingen na randomisatie had voltooid.

PhotoBarr PDT + OM was effectief in eliminatie van HGD bij patiënten met BO. Bij de definitieve analyse, die uitgevoerd werd na minimaal 24 maanden follow-up, liet een statistisch significant percentage patiënten (77%) in de PhotoBarr PDT + OM-groep een volledige HGD-ablatie zien vergeleken met 39% van de patiënten in de alleen OM-groep ($p < 0,0001$). Tweënvijftig procent van de patiënten in de PDT + OM-groep vertoonden normaal geschilderd celepitheel terwijl 59% geen dysplasie vertoonde vergeleken met 7% en respectievelijk 14% in de alleen OM-groep ($p < 0,0001$). Deze resultaten bevestigen de waarnemingen na een minimum van 6 maanden follow-up die een HGD-ablatie bij 72% van de patiënten in de PhotoBarr PDT + OM-groep liet zien vergeleken met 31% in de alleen OM-groep. Eenenvierde van de patiënten vertoonden een normaal schilferig celepitheel en 49% had geen dysplasie meer.

Tegen het einde van de minimum follow-up van twee jaar had 13% in de PhotoBarr PDT + OM-groep kanker ontwikkeld vergeleken met 28% in de alleen OM-groep in de intent-to-treat (ITT) populatie. De proportie patiënten bij wie zich kanker ontwikkelde in de PhotoBarr PDT + OM-groep was statistisch lager dan in de alleen OM-groep ($p=0,0060$). De overlevingscurves gaven aan dat, tegen het einde van de volledige follow-upperiode, patiënten in de PhotoBarr PDT + OM-groep een kans van 83% hadden op het vrij zijn van kanker vergeleken met een kans van 53% voor patiënten in de alleen OM-groep. Vergelijking van de overlevingscurves van de twee behandelingsmethodes door gebruikmaking van de log-ranktest liet een statistisch significant verschil zien tussen de curves van de twee groepen in de ITT-populatie ($p=0,0014$) wat een significante vertraging aanduidt in het ontwikkelen van kanker.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetiek van porfimeer-natrium werd bestudeerd bij 12 patiënten met endobronchiale kanker en 23 gezonde proefpersonen (11 mannen en 12 vrouwen) die 2 mg/kg lichaamsgewicht porfimeer-natrium via langzame intraveneuze injectie toegediend kregen. Plasmamonsters werden tot 56 dagen (patiënten) of 36 dagen (vrijwilligers) na injectie genomen.

Bij patiënten was de mediane piek in de plasmaconcentratie ($C_{\max}$) 79,6 µg/ml (C.V. 61%, bereik 39 - 222. Bij vrijwilligers was $C_{\max}$ 40 µg/ml en AUC_{inf} 2400 µg/h/ml.

Verspreiding

In vitro is de binding van porfimeer-natrium aan menselijke plasmaproteïnen ongeveer 90% en is tussen 20 en 100 µg/ml concentratieonafhankelijk.

Eliminatie

Porfimeer-natrium wordt langzaam uit het lichaam verwijderd met een mediane CL_T van 0,859 ml/h/kg (C.V. 53%) in patiënten. De plasmaspiegels namen bi-exponentieel af, met een langzame verspreidingsfase en een erg lange eliminatiefase die ongeveer 24 uur na de injectie begon. De mediane eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2}$) was 21,5 dagen (CV 26 %, bereik 264 - 672) bij patiënten en 17 dagen bij vrijwilligers.

Specifieke populaties

De invloed van gestoorde lever- en nierfunctie op blootstelling aan porfimeer-natrium is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4)..

Het geslacht had geen effect op farmacokinetische parameters behalve bij $t_{\max}$, die ongeveer 1,5 uur bij vrouwen en 0,17 uur bij mannen was. Ten tijde van de voorgenomen fotoactivatie 40 tot 50 uur na injectie, waren de farmacokinetische profielen van porfimeer-natrium in mannen en vrouwen ongeveer gelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Porfimeer-natrium was bij de afwezigheid van licht niet mutagenisch bij standaardgenotoxiciteitstesten. Met lichtactivatie bleek porfimeer-natrium bij sommige *in-vitro* testen mutagenisch te zijn.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken waren onvoldoende om de veiligheid van het gebruik van porfimeer-natrium tijdens zwangerschap te ondersteunen, omdat er geen lichtactivatie werd gebruikt. In deze studies trad bij ratten en konijnen foetotoxiciteit op, maar geen teratogeniciteit, maar alleen bij aanbevolen intraveneuze doses (groter of gelijk aan 4 mg/kg) en bij een hogere frequentie (dagelijks) vergeleken met het klinisch gebruik.

Preklinische studies geven aan dat de excretie van PhotoBarr-componenten voornamelijk via de faeces verloopt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Waterstofchloride (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit medicinale product dient niet te worden gemengd met andere medicinale producten behalve die genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Poeder: 3 jaar

Na reconstitutie: De oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt (binnen 3 uur).

Na reconstitutie dient PhotoBarr onmiddellijk (binnen 3 uur) gebruikt en tegen licht beschermd te worden. Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik is aangetoond voor 3 uur bij 23 °C. Vanuit een microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de opslagtijd en omstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten bereik van kinderen houden.

Niet gebruiken als de vervaldatum zoals vermeld zowel op de verpakking als op de ampul verstreken is.

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de ampul in de buitenverpakking om het product tegen licht te beschermen.

Voor opslagomstandigheden van het gereconstitueerde medicinale product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 mg poeder in een ampul (glas type I, 7 ml capaciteit) met een grijze rubberen dop.
Inhoud van de verpakking: 1 ampul.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

Instructies voor reconstitutie

PhotoBarr 15 mg ampul dient te worden opgelost in 6,6 ml 5% glucoseoplossing voor injectie, waardoor een porfimeer-natrium eindconcentratie van 2,5 mg/ml in de oplossing voor injectie wordt verkregen.

Gebruik geen andere verdunningsmiddelen. Vermeng PhotoBarr niet met andere medicinale producten in dezelfde oplossing.

Voldoende ampullen PhotoBarr dienen bereid te worden om de patiënt een dosis van 2 mg/kg te geven. Voor de meeste patiënten (tot 75 kg) zullen twee ampullen PhotoBarr 75 mg voldoende zijn. Een PhotoBarr 15 mg ampul is genoeg voor elke additionele 7,5 kg lichaamsgewicht.

Morsen, opruimen en afvoeren

Gemorste PhotoBarr moet met een vochtige doek worden opgenomen. Contact met de huid en ogen moet worden vermeden vanwege de mogelijkheid van lichtovergevoelighedsreacties bij blootstelling aan licht; het gebruik van rubberen handschoenen en oogbescherming wordt aanbevolen. PhotoBarr is alleen voor eenmalig gebruik bestemd en niet-gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Al het niet-gebruikte product of afvalmateriaal dient in overeenstemming met plaatselijke verordeningen afgevoerd te worden.

Onvoorziene blootstelling

PhotoBarr is niet primair een veroorzaker van oog- of huidirritatie. Door de mogelijkheid van het induceren van lichtovergevoelighedsreacties kan PhotoBarr in de aanwezigheid van helder licht evenwel oog- en/of huidirritatie veroorzaken. Het is belangrijk om contact met de ogen of de huid te vermijden tijdens bereiding en/of toediening. Net zoals bij een therapeutische overdosis dient elke onvoorziën blootgestelde persoon beschermd te worden tegen helder licht.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/272/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 25 maart 2004
Datum meest recente hernieuwing: 4 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Meer informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PhotoBarr 75 mg poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul bevat 75 mg porfimeer-natrium. Na reconstitutie bevat ielke ml oplossing 2,5 mg/ml porfimeer-natrium

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Een donkerrood tot roodbruin gevriesdroogd poeder of cake

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fotodynamische therapie (PDT) met PhotoBarr is geïndiceerd voor:

- Verwijdering van ernstige dysplasie (high-grade dysplasia of HGD) bij patiënten met Barrett's oesophagus (BO).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Fotodynamische therapie met PhotoBarr mag alleen uitgevoerd worden door, of onder de supervisie van, een arts met ervaring in endoscopische laserbehandelingen. Het geneesmiddel mag alleen worden toegediend als het juiste materiaal voorhanden is en er onmiddellijk personeel beschikbaar is dat ervaring heeft met de evaluatie en behandeling van anafylaxie.

Dosering

De aanbevolen dosering van PhotoBarr is 2 mg/kg lichaamsgewicht.

Gereconstitueerde PhotoBarr-oplossing (ml) = $\frac{\text{gewicht patiënt (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{gewicht patiënt}$

Na reconstitutie is PhotoBarr een donkerrode tot roodbruine, ondoorzichtige oplossing.

Alleen een oplossing zonder deeltjes en zonder zichtbare tekenen van bederf mag gebruikt worden.

Fotodynamische therapie met PhotoBarr is een proces dat uit twee stadia bestaat waarbij zowel een medicinaal product als licht worden toegediend. Een PDT-kuur bestaat uit een injectie plus een of twee keer toediening van licht.

In het geval van hardnekkige ernstige dysplasie kunnen vervolgbehandelingen (met een maximum van drie kuren) gegeven worden (met een minimuminterval van 90 dagen) om de reactiesnelheid te bevorderen. Dit moet afgewogen worden tegen de verhoging van de mate van vernauwing (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Progressie tot kanker was gerelateerd aan het aantal toegediende PDT-kuren. Patiënten die meer dan één PDT-kuur kregen toegediend, liepen een groter risico op het ontwikkelen van kanker dan patiënten die twee of drie PDT-kuren kregen toegediend (50% vs. 39% en 11% respectievelijk).

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Artsen moeten ervaring hebben met het gebruik van PDT. Het eerste stadium van PDT is de langzame intraveneuze injectie van PhotoBarr. Het tweede stadium van de therapie is de toediening van licht door middel van laser, 40 tot 50 uur na de injectie met PhotoBarr. Patiënten kunnen 96 tot 120 uur na toediening een vervolglaserapplicatie krijgen.

PhotoBarr moet PhotoBarr moet toegediend worden als een enkele langzame intraveneuze injectie van 2 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 5 minuten. Indien het per ongeluk paraveneus geïnjecteerd wordt, kan er schade ontstaan in paraveneus weefsel. Bijzondere voorzichtigheid is geboden om extravasatie op de plaats van injectie te voorkomen. Indien er toch extravasatie optreedt, dient dit gebied gedurende ten minste 90 dagen tegen licht beschermd te worden. Er is geen nuttig effect bekend van injectie met een andere stof op de plaats van extravasatie.

Ongeveer 40 tot 50 uur na toediening van PhotoBarr moet licht toegediend worden door middel van een fiber-optische diffusor die door het centrale kanaal van een centrerende ballon geleid is. De keuze van fiber-optische diffusor/ballon combinatie hangt af van de lengte van de te behandelen oesophagus (Tabel 1).

Tabel 1. Fiber-optische diffusor/ballon combinatie^a

Te behandelen lengte van Barrett's mucosa (cm)	Maat fiber-optische diffusor (cm)	Maat ballonvenster (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Waar mogelijk dient het BO-segment dat voor behandeling in aanmerking komt, aan de proximale en distale einden een marge normaal weefsel van een paar millimeter te hebben.

Lichtdosis

Fotoactivatie wordt bepaald door de totale toegediende lichtdosis. Het doel is om alle dysplasiegebieden en de totale lengte van de BO te belichten en te behandelen. De toegediende lichtdosis zal 130 Joules/cm (J/cm) diffusorlengte zijn bij gebruikmaking van een centrerende ballon. Gebaseerd op preklinische studies varieert de acceptabele lichtintensiteit voor de ballon/diffusorcombinatie van 175 tot 270 mW/cm diffusor.

Om de lichtdosering te berekenen, is de volgende specifieke lichtdosimetrievergelijking van toepassing op alle fiber-optische diffusors:

$$\text{De lichtdosis (J/cm)} = \frac{\text{poweroutput van de diffusor (W)} \times \text{behandeltijd (sec)}}{\text{diffusorlengte (cm)}}$$

Tabel 2 geeft de instellingen die gebruikt zouden kunnen worden om de dosis in de kortst mogelijke tijd te leveren (lichtintensiteit van 270 mW/cm). Een tweede optie (lichtintensiteit van 200 mW/cm) is toegevoegd voor lasers met een totale capaciteit van niet meer dan 2,5 W.

Tabel 2. Fiber-optische poweroutputs en behandelzeiten nodig om 130 J/cm diffusorlengte te leveren gebruikmakend van de centrerende ballon

Ballon-venster-lengte (cm)	Diffusorlengte (cm)	Lichtintensiteit (mW/cm)	Benodigde poweroutput van diffusor ^a (W)	Behandeltijd (sec)	Behandeltijd (min:sec)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Zoals gemeten door onderdompeling van de diffusor in de cuvet in de intensiteitsmeter en door langzaam de laser op te draaien. Nota bene: Er mag niet meer dan 1,5 keer de benodigde diffusor poweroutput van de laser gevraagd worden. Indien meer dan dit nodig is, moet het systeem nagekeken worden.

Korte fiber-optische diffusors ($\leq 2,5$ cm) moeten gebruikt worden voor de voorbehandeling van noduli met 50 J/cm diffusorlengte voor de reguliere ballonbehandeling in de eerste laserlichtsessie of voor de behandeling van 'skip' gebieden na de eerste lichtsessie. Voor deze behandeling wordt de fiber-optische diffusor gebruikt zonder ballon en er moet een lichtintensiteit van 400 mW/cm gebruikt worden. Tabel 3 laat de geschikte fiber-optische poweroutput en behandelzeiten zien als gebruikgemaakt wordt van een lichtintensiteit van 400 mW/cm.

Tabel 3. Korte fiber-optische diffusors om te gebruiken zonder centrerende ballon om 50 J/cm diffusorlengte toe te dienen met een lichtintensiteit van 400 mW/cm

Diffusorlengte (cm)	Benodigde poweroutput van de diffusor ^a (W)	Behandeltijd (sec)	Behandeltijd (min:sec)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Zoals gemeten door onderdompeling van de diffusor in de cuvet in de powermeter en door langzaam de laser op te draaien. Nota bene: Er mag niet meer dan 1,5 keer de benodigde diffusor poweroutput van de laser gevraagd worden. Indien meer dan dit nodig is, moet het systeem nagekeken worden.

De eerste lichtapplicatie

Een maximum van 7 cm van Barrett's mucosa wordt in de eerste lichtsessie behandeld gebruikmakend van een geschikte maat centrerende ballon en fiber-optische diffusor (Tabel 1). Voor zover mogelijk moet het segment dat geselecteerd is voor de eerste lichtapplicatie, alle gebieden van dysplasie bevatten. Het BO-segment dat geselecteerd is voor de eerste lichtapplicaties, zou indien mogelijk ook een normale weefselmarge van een paar millimeter aan de proximale en distale einden moeten hebben. Noduli moeten worden voorbehandeld met een lichtdosis van 50 J/cm diffusorlengte met een korte ($\leq 2,5$ cm) fiber-optische diffusor die direct tegen de noduli geplaatst is, gevolgd door standaardballonapplicatie als boven beschreven.

Vervolg lichtapplicatie

Een tweede laserlichtapplicatie kan gegeven worden aan een eerder behandeld segment dat een 'skip' gebied (d.i. een gebied dat niet voldoende mucosale respons vertoont) laat zien, door gebruik te maken van een korte ($\leq 2,5$ cm) fiber-optische diffusor met een lichtdosering van 50 J/cm diffusorlengte (zie Tabel 3). Het behandelingschema wordt samengevat in Tabel 4. Bij patiënten met BO van meer dan 7 cm moet het resterende onbehandelde deel van Barrett's epitheel ten minste 90 dagen later behandeld worden met een vervolg PDT-kuur.

Tabel 4. Ernstige dysplasie in Barrett's oesophagus van ≤ 7 cm

Procedure	Onderzoeksdag	Lichttoedieningsapparatuur	Behandeldoel
PhotoBarr-injectie	Dag 1	nvt	Opname van fotosensitizer
Laserlicht-applicatie	Dag 3 ^a	3, 5 of 7 cm ballon (130 J/cm)	Fotoactivatie
Laserlicht-applicatie	Dag 5	Korte ($\leq 2,5$ cm) fiber-optische diffusor (50 J/cm)	Behandeling van alleen 'skip' gebieden

^aAfzonderlijke noduli zullen een eerste lichtapplicatie van 50 J/cm (gebruikmakend van een korte diffusor) krijgen voor de ballonlichtapplicatie.

Patiënten kunnen minstens 90 dagen na de eerste therapie een vervolgkuur PDT krijgen; maximaal drie PDT-kuren (elke injectie ten minste 90 dagen na de vorige) kunnen gegeven worden aan een al eerder behandeld segment dat nog dysplasie vertoont of aan een nieuw segment als het eerste Barrett's segment meer dan 7 cm lang was. Zowel overgebleven als verdere segmenten kunnen worden behandeld in dezelfde lichtsessie(s) indien de totale lengte van de met de ballon/diffusorcombinatie behandelde segmenten niet groter is dan 7 cm. In geval van een al eerder behandeld oesophagussegment, indien niet voldoende genezing is opgetreden en/of de histologische bepaling van biopsieën geen uitsluitsel biedt, kan de vervolg-PDT-kuur voor nog eens 1 tot 2 maanden worden uitgesteld.

Speciale zorg voor een accurate PhotoBarr-dosering en/of lichtdosering is van cruciaal belang, daar een verkeerde berekening van zowel medicinaal product of lichtdosering kan leiden tot een minder effectieve behandeling of oorzaak kan zijn van een schadelijk effect voor de patiënt. Fotodynamische therapie met PhotoBarr mag alleen toegediend worden door artsen die ervaring hebben met het endoscopisch gebruik van PDT en alleen in die instellingen die voor de procedure zijn toegerust.

Specifieke populaties

Pediatrische patiënten

PhotoBarr dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Doseringsmodificatie gebaseerd op leeftijd is niet vereist.

Gestoorte nierfunctie

De invloed van gestoorde nierfunctie op blootstelling aan porfimeer-natrium is niet onderzocht (zie rubriek 4.3).

Gestoorte leverfunctie

De invloed van gestoorde leverfunctie op blootstelling aan porfimeer-natrium is niet onderzocht (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen en andere porfyrinen of een van de hulpstoffen.

Porfyrie.

Ernstige stoornissen van nier- en/of leverfunctie.

Varices van maag of slokdarm of patiënten met oesophagale ulcera van meer dan 1 cm in diameter.

Tracheo-oesophagale of broncho-oesophagale fistels.

Verdenking op erosie van grote bloedvaten vanwege het risico op een grote, mogelijk fatale, bloeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en vooral de veiligheid van PDT met PhotoBarr zijn niet vastgesteld bij patiënten met contra-indicaties voor oesophagusresectie, of die daarvoor niet in aanmerking komen. Fotodynamische therapie met PhotoBarr is uitsluitend onderzocht bij patiënten die geen ernstige medische aandoening hadden, zoals congestief hartfalen in een gevorderd stadium of ernstige longaandoeningen, waardoor deze patiënten niet in aanmerking zouden komen voor chirurgische procedures.

In klinische trials is PhotoBarr PDT alleen getest bij patiënten als eenvoudige behandeling voor mucosa ablatieve therapie. De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten bij wie de behandeling met andere plaatselijke mucosa ablatieve therapie gefaald had, is niet onderzocht.

Ouderen

Patiënten ouder dan 75 jaar zouden een hoger risico kunnen lopen op nadelige gevolgen voor wat betreft de ademhaling, zoals pleuratransudaat en dyspnoe.

Long- en hartaandoeningen

Patiënten met long- of hartaandoeningen of die deze aandoeningen in de anamnese hebben, dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. Deze patiënten kunnen een hoger risico lopen op het ontwikkelen van hart- en longproblemen zoals hartritmestoornissen, angina pectoris, dyspnoe, hoesten, pleuratransudaat, faryngitis, atelectase en problemen als dehydratatie (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheid voor licht

Alle patiënten die PhotoBarr krijgen, worden overgevoelig voor licht. Er dienen gedurende ten minste 90 dagen na de behandeling voorzorgsmaatregelen genomen te worden om blootstelling van huid en ogen aan direct zonlicht of felle binnenverlichting (van onderzoekslampen, inclusief tandheelkundige lampen, operatiekamerlampen, onafgeschermd gloeilampen op korte afstand, neonverlichting, etc.) omdat sommige patiënten overgevoelig voor licht kunnen blijven voor meer dan 90 dagen. Tijdens deze periode dienen patiënten buitenshuis een donkere zonnebril te dragen met een gemiddelde doorlating van wit licht van minder dan 4%. De overgevoeligheid voor licht komt door restanten van de fotoactieve stoffen die in alle delen van de huid aanwezig zijn. Blootstelling van de huid aan normale binnenverlichting heeft echter een gunstig effect omdat het resterende medicinaal product geleidelijk inactief wordt door een fotoblekingsreactie. Om die reden dienen patiënten gedurende deze periode niet binnen te blijven in een verduisterde kamer en dienen ze gestimuleerd te worden hun huid aan normale binnenverlichting bloot te stellen. Het niveau van lichtovergevoeligheid zal variëren voor verschillende gebieden van het lichaam, afhankelijk van de mate van eerdere blootstelling aan licht. Alvorens de huid bloot te stellen aan direct zonlicht of felle binnenverlichting, dient de patiënt dit te testen op restlichtovergevoeligheid. Een klein huidgebied dient gedurende 10 minuten aan zonlicht te worden blootgesteld. Het weefsel rond de ogen kan gevoeliger zijn en om die reden is het niet aan te raden het gezicht voor de test te gebruiken. Als er binnen 24 uur geen overgevoeligheidsreactie (roodheid, oedeem, blaarvorming) optreedt, kan de patiënt geleidelijk de normale activiteiten buitenshuis hervatten, hoewel in het begin voorzichtigheid betracht moet worden en geleidelijk de blootstelling opgevoerd moet worden. Als er een overgevoeligheidsreactie optreedt op de geteste huid, dient de patiënt nog 2 weken voorzorgsmaatregelen toe te passen alvorens de huid opnieuw te testen. Indien patiënten naar een ander geografisch gebied met meer zonlicht reizen, dienen ze het overgevoeligheidsniveau opnieuw te testen. Conventionele UV (ultraviolet)-zonnefilters bieden geen bescherming tegen lichtovergevoeligheidsreacties van de huid omdat fotoactivatie veroorzaakt wordt door zichtbaar licht.

Gestoorde leverfunctie

Er zijn geen farmacokinetische en veiligheidsgegevens beschikbaar voor patiënten met een gestoorde leverfunctie. Op basis van gegevens over afscheiding van fotoactieve stoffen door voornamelijk de lever en gal, kunnen de ernst van fototoxische reacties en de duur van fotosensibiliteit zijn verhoogd

bij patiënten met zowel lichte als ernstige leverfunctiestoornissen. PhotoBarr is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen moet verteld worden dat de hierna genoemde voorzorgsmaatregelen mogelijk langer dan 90 dagen in acht genomen moeten worden.

Oculaire gevoeligheid

Patiënten dienen hun oogarts te raadplegen als ze na de behandeling met PhotoBarr PDT veranderingen bemerken in hun visus.

Overgevoeligheid

Er is melding gemaakt van acute overgevoelighedsreacties, met inbegrip van anafylaxie. In geval van een allergische reactie moeten geschikte maatregelen (zorgstandaard) worden genomen en mag de PDT-behandeling niet worden herhaald. Het geneesmiddel mag alleen worden toegediend als het juiste materiaal voorhanden is en er onmiddellijk personeel beschikbaar is dat ervaring heeft met de evaluatie en behandeling van anafylaxie.

Niet-cardiale pijn op de borst

Als gevolg van de PDT-behandeling kunnen patiënten klagen over substernale pijn in de borst door inflammatoire reacties in het behandelingsgebied. Deze pijn kan hevig genoeg zijn voor het kortdurend voorschrijven van opiumafgeleide analgesie.

Oesofageale stenose

Profylactisch gebruik van corticosteroïden om de vorming van vernauwingen te verminderen, dient tijdens de PDT vermeden te worden omdat het gebruik hiervan geen vermindering heeft laten zien en zelfs de vorming van vernauwing kan verergeren.

Voeding van patiënten

PhotoBarr PDT veroorzaakt regelmatig dysfagie, odynofagie, misselijkheid en braken. Om die reden moet patiënten aangeraden worden vloeibaar voedsel te gebruiken gedurende de eerste dagen (tot 4 weken) na de laserlichtapplicatie. Als de innname van voedsel en/of drinken onmogelijk wordt of als er regelmatig braken optreedt, moet patiënten aangeraden worden terug te komen naar het ziekenhuis voor onderzoek en eventueel voor intraveneuze vochttoediening.

Vóór of na bestraling gebruiken

Als PDT gebruikt wordt voor of na radiotherapie, dient er voldoende tijd tussen de therapieën te zitten om ervoor te zorgen dat de inflammatoire reactie die veroorzaakt is door de eerste behandeling, voor voortzetting van de behandeling afgenomen is.

Trombo-embolie

Het risico van trombo-embolische voorvallen kan toenemen, met name bij patiënten die langer geïmmobiliseerd zijn, na een grote ingreep of bij andere trombo-embolische risicofactoren.

Follow-up-procedure

Gegevens over het langetermijneffect van PhotoBarr (na twee jaar) zijn op dit moment niet beschikbaar. Behandelend artsen dienen zich tevens bewust te zijn van de mogelijkheid van schilferige woekering en het risico van het over het hoofd zien van kanker.

Om die reden moet adequate en nauwgezette controle voortgezet worden ondanks mogelijk endoscopisch partieel of volledig herstel van het normale schilferige mucosa.

In de klinische studies met PhotoBarr werd elke drie maanden een follow-upcontrole gedaan, of elke zes maanden, indien vier achtereenvolgende biopsie-uitslagen geen ernstige dysplasie meer hadden laten zien (zie rubriek 5.1).

De beschikbare behandel- en controlerichtlijnen dienen in acht genomen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd met PhotoBarr om de farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen te onderzoeken.

Uit een studie naar farmacodynamische interacties bleek dat het geven van corticosteroiden voor of tegelijkertijd met PDT om de vorming van vernauwingen te verminderen, de veiligheid van de behandeling vermindert.

Het is mogelijk dat tegelijkertijd gebruik van andere fotosensitiserende agentia (bv. tetracyclinen, sulfonamiden, fenothiazinen, sulfonylurea hypoglycemische agentia, thiazide diuretica, griseofulvin en fluoroquinolonen) de lichtovergevoeligheidsreactie zou kunnen verergeren.

PhotoBarr PDT veroorzaakt directe intracellulaire schade door het starten van radicale kettingreacties die intracellulaire membranen en mitochondria beschadigen. Weefselschade treedt ook op als gevolg van ischemie door vasoconstrictie, trombocytactivatie, -aggregatie en -stolling. Dierproeven en in-celcultuurstudies hebben aangetoond dat veel actieve substanties de effecten van PDT kunnen beïnvloeden, waarvan mogelijke voorbeelden hieronder staan vermeld. Er zijn geen gegevens bij mensen bekend om deze mogelijkheden te bekrachtigen of te weerleggen.

Samenstellingen die actieve vormen van zuurstof vernietigen of radicalen, als dimethyl sulfoxide, beta-caroteen, ethanol, formiaat en mannitol, aan zich binden, worden geacht PDT-activiteit te verminderen. Preklinische gegevens wijzen er ook op dat weefselischemie, allopurinol, calciumkanaalblockers en sommige prostaglandinesynthese-inhibitoren zouden kunnen interfereren met PhotoBarr PDT. Medicinale producten die stolling, vasoconstrictie of trombocyttaggregatie, bv. thromboxane A₂-inhibitoren, verminderen, zouden de werkzaamheid van PDT kunnen verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van porfimeer-natrium bij zwangere vrouwen. De uitgevoerde dierproeven bieden geen uitsluitsel over de gevolgen op de ontwikkeling van embryo/foetus, de baring en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Porphimeer-natrium dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve contraceptie voor, tijdens en gedurende ten minste 90 dagen na de behandeling te gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of porfimeer-natrium wordt uitgescheiden in moedermelk. Bij ratten werd porfimeer-natrium aangetoond in de moedermelk. Voor de behandeling dient borstvoeding te worden gestaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Voor de PDT-procedure kan verdoving nodig zijn als gevolg waarvan voorzichtigheid betracht moet worden. Patiënten dienen geen auto te besturen of machines te bedienen na de lichtbehandeling.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Alle patiënten die PhotoBarr krijgen, worden overgevoelig voor licht en dienen voorzorgsmaatregelen in acht te nemen voor het vermijden van zonlicht en felle binnenverlichting (zie rubriek 4.4). In een open label farmacokinetische studie vertoonden alle 24 gezonde proefpersonen overgevoeligheidsreacties voor licht, die gekenmerkt werden door het voorkomen van erythemateuze

uitslag en oedeem, die mild tot gematigd in intensiteit waren. De lichtovergevoelighedsreacties kwamen voornamelijk voor op het gezicht, de handen en in de nekregio, wat de huidgebieden zijn die het meest gevoelig zijn voor toevallige blootstelling aan zonlicht. Andere minder voorkomende huidmanifestaties werden gemeld zoals versterkte haargroei, ontkleuring van de huid, huidnoduli, rimpelvorming van de huid en kwetsbaarheid van de huid. Deze manifestaties kunnen geweten worden aan een pseudoporfyrische toestand (tijdelijke door gebruik van medicinale producten veroorzaakte cutane porfyrie). De frequentie en aard van de lichtovergevoelighedsreacties die tijdens deze studie gemeld zijn, zijn niet dezelfde als de gedocumenteerde incidentie die in eerdere klinische studies bij kankerpatiënten (ongeveer 20%) gezien is, of de spontaan gemelde incidentie door commercieel gebruik van PhotoBarr (minder dan 20%). Het is mogelijk dat langdurige blootstelling aan licht in het klinisch onderzoekscentrum of toevallige blootstelling aan zonlicht na ontslag kan leiden tot de hoge frequentie van lichtovergevoelighedsreacties. De meer actieve levensstijl van de gezonde en relatief jongere proefpersonen vergeleken met kankerpatiënten kan een bijdragende factor geweest zijn in deze lichtovergevoelighedsreacties.

PhotoBarr PDT plus omeprazol (PDT + OM)-behandeling is vergeleken met een groep behandeld met alleen omeprazol (alleen OM), in de BO met HGD gecontroleerde klinische trial. In de PDT + OM-groep werden 133 patiënten behandeld. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren lichtovergevoelighedsreacties (69%), oesophageale stenose (40%), braken (32%), pijn in de borst van niet-cardiale oorsprong (20%), pyrexie (20%), dysphagie (19%), constipatie (13%), dehydratie (12%) en misselijkheid (11%). De meerderheid van deze gemelde bijwerkingen waren mild tot gematigd in intensiteit.

b. Getabuleerde samenvatting van de bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen zijn hieronder vermeld in Tabel 5 per orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak (> 1/10); Vaak (> 1/100, < 1/10); Soms (> 1/1000, < 1/100); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5. Samenvatting van de bijwerkingen van porfimer-natrium

<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	
Soms:	Bronchitis, schimmelinfectie van de nagel, sinusitis, huidinfectie
Niet bekend:	Longontsteking
<u>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</u>	
Soms:	Basaal celcarcinomen, lentigo
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Soms:	Leukocytose
Niet bekend:	Anemie
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	
Niet bekend:	Overgevoeligheid
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Zeer vaak:	Dehydratie*
Vaak:	Verminderde eetlust, elektrolytische onbalans
Soms:	Hypokaliëmie
<u>Psychische stoornissen</u>	
Vaak:	Angst, slaapstoornissen
Soms:	Rusteloosheid
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Vaak:	Hoofdpijn, paresthesieën, dysgeusie
Soms:	Duizeligheid, hypo-esthesie, tremor
<u>Oogaandoeningen</u>	
Soms:	Oogirritatie, oedeem van het oog

<i>Niet bekend:</i>	Cataract
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Doofheid, tinnitus, verergering van tinnitus
<u>Hartaandoeningen</u>	
<i>Vaak:</i>	Tachycardie, pijn op de borst
<i>Soms:</i>	Angina pectoris, atriumfibrillatie, atriumfladderen, borstklachten
<u>Bloedvataandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Hypertensie, hemorrhagie, opvliegers, hypotensie, orthostatische hypotensie
<i>Niet bekend:</i>	Embolie, diepveneuze trombose, flebitis
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	
<i>Vaak:</i>	Pleuratransudaat, faryngitis, atelectase, dyspnoe
<i>Soms:</i>	Verstikking, inspanningsdyspnoe, haemoptyse, hypoxie, neusverstopping, aspiratiepneumonie, productieve hoest, ademhalingsdepressie, verstopping van de tractus respiratorius, piepende ademhaling
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
<i>Zeer vaak:</i>	Oesophageale stenose*, braken*, dysfagie, constipatie, misselijkheid*
<i>Vaak:</i>	Hikken, odynofagie, diarree, dyspepsie, oesophageale ulcer, pijn in de bovenbuik*, buikpijn, hematemese, oesophageale pijn, oprispingen, melaena (bloed in de ontlasting), oesophageale aandoeningen, regurgitatie van voedsel, abdominale rigiditeit, oesophageal spasm, oesophagitis.
<i>Soms:</i>	Dunne ontlasting, ulceratieve oesophagitis, klachten van het abdomen, vergroting van het abdomen, pijn in de lage buik, verworven pylorus stenose, kloven in de lippen, colitis, flatulentie, gastritis, gastrointestinale bloeding, halitose, oesophageale bloeding, oesophageale perforatie.
<i>Niet bekend:</i>	Tracheo-oesofageaal fistel, gastrointestinale necrose
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
<i>Zeer vaak:</i>	Overgevoeligheidsreactie op licht
<i>Vaak:</i>	Pruritus, huiduitslag, kwetsbaarheid van de huid, ontkleuring van de huid, huidzweer, exfoliatieve dermatitis, droge huid, warmteuitslag, maculo-papulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, litteken, hyperpigmentatie van de huid, huidafect, huidnodule, urticaria
<i>Soms:</i>	Koud zweet, dermatitis, abnormale haargroei, verhoogde kans op blauwe plekken, keloid litteken, nachtelijk zweten, fotosensitieve uitslag, vlekkerige uitslag, schilferige uitslag, korsten, littekenpijn, vitiligo.
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>	
<i>Vaak:</i>	Rugpijn, pijn in de extremiteiten
<i>Soms:</i>	Gewichtscontractuur, bewegingsbeperking, spierpijn op de borst, fascitis plantaris
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Urineretentie
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Gynaecomastie
<u>Congenitale, familiale en genetische aandoeningen</u>	
<i>Soms:</i>	Gepigmenteerde naevus
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	
<i>Zeer vaak:</i>	Pyrexie
<i>Vaak:</i>	Rigors, vermoeidheid
<i>Soms:</i>	Het warm hebben, erytheem op de plaats van de injectie, lethargie, malaise, perifeer oedeem, pijn, pitting oedeem, temperatuurintolerantie, zwakheid
<u>Onderzoeken</u>	
<i>Vaak:</i>	Afgenomen lichaamsgewicht, verhoging van de lichaamstemperatuur
<i>Soms:</i>	Verminderd albuminegehalte in het bloed, verhoogd chloridegehalte in het

bloed, verhoogd ureagehalte in het bloed, verlaagd hematocriet, verlaagde hemoglobine, verminderde zuurstofsaturatie, vermindering totaal proteïnegehalte	
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>	
Vaak:	Pijn na de procedure, abrasie
Soms:	Blaarvorming, postprocedure hemorrhagie

* zie rubriek c.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Van de ernstige bijwerkingen (Serious Adverse Events of SAE's) in de PhotoBarr PDT + OM-groep, werden 44 gevallen (23,1%) beschouwd als gevolg van de behandeling. De meest frequent gemelde aan de behandeling gerelateerde ernstige nadelige reactie (Serious Adverse Reaction of SAR) was dehydratie (4%), wat door 5 patiënten ondervonden was. De meerderheid van de ondervonden SAE's waren aandoeningen van het maag-darmstelsel (8% - 11 patiënten), specifieke misselijkheid (3% - 4 patiënten), braken (3% - 4 patiënten) en pijn in de bovenbuik (2% - 2 patiënten).

De meerderheid van aan de behandeling gerelateerde oesophageale stenose (inclusief oesophageale vernauwing en obstructies) die in de PhotoBarr PDT + OM-groep werden gemeld, waren van milde of gematigde intensiteit (92%). Alle vernauwingen die voorkwamen, werden geacht een relatie te hebben met de behandeling waarvan 1% als ernstig werd betiteld.

Een aangetroffen percentage van 12% oesophageale vernauwingen werd waargenomen tijdens de eerste kuur van de behandeling. Het aangetroffen percentage steeg naar 32% wanneer een vervolguur werd gegeven, vooral in die gebieden waar de vervolgbehandeling de eerste behandeling overlapt en steeg met 10% bij die patiënten die een derde behandelkuur ondergingen. De meerderheid van deze vernauwingen was mild tot gematigd in intensiteit en kon door middel van 1 tot 2 dilataties gehanteerd worden. Acht procent waren ernstige vernauwingen die meerdere (6 tot meer dan 10) dilataties nodig hadden. De vorming van oesophageale stenose kan niet verminderd of geëlimineerd worden door het gebruik van steroïden.

4.9 Overdosering

PhotoBarr

Er is geen informatie over overdoseringssituaties bekend van PhotoBarr. De aanbevolen doseringen van 2 mg/kg in plaats van de aanbevolen enkele toediening, werd tweemaal gegeven met een interval van twee dagen (10 patiënten) en driemaal binnen twee weken (1 patiënt) zonder vermelding van opmerkelijk nadelige reacties. De effecten van een overdosering op de duur van fotosensitiviteit zijn onbekend. Laserbehandeling dient niet gegeven te worden als er een overdosering van PhotoBarr is toegediend. In geval van een overdosering dienen patiënten gedurende 90 dagen hun ogen en huid af te schermen van direct zonlicht of felle binnenverlichting. Na die tijd dienen patiënten een test te doen op rest fotosensitiviteit (zie rubriek 4.4). Porfimeer-natrium is niet geschikt voor dialyse.

Laserlicht

Lichtdoses van twee tot drie keer de aanbevolen dosis zijn aan een paar patiënten met oppervlakkige endobronchiale tumoren toegediend. Eén patiënt ondervond een levensbedreigende dyspnoe; de anderen hadden geen opmerkelijke complicaties. Verergerde symptomen en schade in normaal weefsel mag verwacht worden na een overdosering van licht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Sensibilisatoren gebruikt in fotodynamische/belichtingstherapie, ATC-code: L01X D01

Werkingsmechanisme

Porfimeer-natrium is een mengsel van porfyriedeeltjes, die in kettingen van twee tot acht deeltjes aan elkaar vastzitten. De cytotoxische effecten van porfimeer-natrium zijn licht- en zuurstofafhankelijk. Fotodynamische therapie met PhotoBarr is een proces in twee stadia. Het eerste stadium is de intraveneuze injectie van PhotoBarr. Klaring van een reeks weefsels komt voor na 40 tot 72 uur, maar porfimeer-natrium blijft langer aanwezig in tumoren, huid en organen van het reticulo-endotheliale systeem (inclusief lever en milt). Belichting van het doelgebied met 630 nm golflengte laserlicht is het volgende stadium van de therapie. Selectiviteit in tumor en dysplastisch weefsel tijdens de behandeling komt deels door selectieve retentie van porfimeer-natrium, maar voornamelijk door een selectieve toediening van licht. Cellulaire schade veroorzaakt door porfimeer-natrium PDT is een gevolg van verbreiding van de reacties van vrije radicalen. Radicale initiëring kan optreden nadat porfimeer-natrium het licht absorbeert waardoor een porfyriene gestimuleerde status ontstaat. Activatie van porfimeer-natrium tot moleculaire zuurstof kan dan singlet zuurstof doen ontstaan. Als gevolg daarvan kunnen reacties van vrije radicalen superoxide en hydroxyl-radicalen doen ontstaan. Tumorcelfvernietiging doet zich ook voor als gevolg van ischemische necrose door vasculaire occlusie die mede ontstaat als gevolg van het vrijkomen van thromboxane A₂. De laserbehandeling leidt tot een fotochemisch en niet tot een thermisch effect. De necrotische reactie en ermee samenhangende ontstekingsreactie ontstaat geleidelijk gedurende meerdere dagen.

Klinische werkzaamheid

In een gecontroleerde klinische trial werd een PhotoBarr PDT + OM (omeprazol)-patiëntengroep (n=183) vergeleken met een patiëntengroep die alleen OM toegediend kregen (n=70). De patiënten die voor deze studie uitgekozen waren, moesten HGD in Barrett's oesophagus (BO) hebben dat door biopsie aangetoond was. Patiënten werden uitgesloten van de studie als er invasieve oesophageale kanker aanwezig was, als ze kanker in de anamnese hadden, anders dan niet-melanome huidkanker, of als ze al eerder PDT voor de oesophagus hadden gehad. Andere uitsluitingscriteria betroffen patiënten waarbij omeprazol-therapie gecontraïndiceerd was.

De patiënten, gerandomiseerd naar behandeling met PDT, kregen PhotoBarr met een dosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht door middel van een langzame intraveneuze injectie gedurende 3 tot 5 minuten. Een of 2 laserlichtbehandelingen werden toegediend na de PhotoBarr-injectie. De eerste laserlichtsessie werd 40 tot 50 uur na de injectie gegeven en een vervolgssessie, indien geïndiceerd, werd 96 tot 120 uur na de injectie gegeven. Tegelijkertijd toediening van omeprazol (20 mg BID) begon ten minste 2 dagen voor de PhotoBarr-injectie. De patiënten, gerandomiseerd naar de alleen OM-groep kregen omeprazol 20 mg BID per os gedurende de duur van de studie.

Patiënten werden elke drie (3) maanden gevolgd tot 4 achtereenvolgende, kwartaalfollow-up endoscopische biopsieresultaten negatief waren voor HGD, en daarna tweejaarlijks tot de patiënt die het laatst was opgenomen, een minimum van 24 maanden follow-upbeoordelingen na randomisatie had voltooid.

PhotoBarr PDT + OM was effectief in eliminatie van HGD bij patiënten met BO. Bij de definitieve analyse, die uitgevoerd werd na minimaal 24 maanden follow-up, liet een statistisch significant percentage patiënten (77%) in de PhotoBarr PDT + OM-groep een volledige HGD-ablatie zien vergeleken met 39% van de patiënten in de alleen OM-groep ($p < 0,0001$). Tweeënvijftig procent van de patiënten in de PDT + OM-groep vertoonden normaal geschilderd celepitheel terwijl 59% geen dysplasie vertoonden vergeleken met 7% en respectievelijk 14% in de alleen OM-groep ($p < 0,0001$). Deze resultaten bevestigen de waarnemingen na een minimum van 6 maanden follow-up die een HGD-ablatie bij 72% van de patiënten in de PhotoBarr PDT + OM-groep liet zien vergeleken met 31% in de alleen OM-groep. Eenenvierzig procent van de patiënten vertoonden een normaal schilferig celepitheel en 49% had geen dysplasie meer.

Tegen het einde van de minimumfollow-up van twee jaar had 13% in de PhotoBarr PDT + OM-groep kanker ontwikkeld vergeleken met 28% in de alleen OM-groep in de intent-to-treat (ITT) populatie. De proportie patiënten bij wie zich kanker ontwikkelde in de PhotoBarr PDT + OM-groep, was statistisch lager dan in de alleen OM-groep ($p = 0,0060$). De overlevingscurves gaven aan dat, tegen het

einde van de volledige follow-upperiode, patiënten in de PhotoBarr PDT + OM-groep een kans van 83% hadden op het vrij zijn van kanker vergeleken met een kans van 53% voor patiënten in de alleen OM-groep. Vergelijking van de overlevingscurves van de twee behandelingsmethodes door gebruikmaking van de log-ranktest liet een statistisch significant verschil zien tussen de curves van de twee groepen in de ITT-populatie ($p=0,0014$) wat een significante vertraging aanduidt in het ontwikkelen van kanker.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetiek van porfimeer-natrium werd bestudeerd bij 12 patiënten met endobronchiale kanker en 23 gezonde proefpersonen (11 mannen en 12 vrouwen) die 2 mg/kg lichaamsgewicht porfimeer-natrium via langzame intraveneuze injectie toegediend kregen. Plasmamonsters werden tot 56 dagen (patiënten) of 36 dagen (vrijwilligers) na injectie genomen.

Bij patiënten was de mediane piek in de plasmaconcentratie ($C_{\max}$) 79,6 µg/ml (C.V. 61%, bereik 39 - 222) en bij vrijwilligers was $C_{\max}$ 40 µg/ml en AUC_{inf} 2400 µg/h/ml.

Distributie

In vitro is de binding van porfimeer-natrium aan menselijke plasmaproteïnen ongeveer 90% en is tussen 20 en 100 µg/ml concentratieonafhankelijk.

Eliminatie

Porfimeer-natrium wordt langzaam uit het lichaam verwijderd, met een mediaan CL_T van 0,859 ml/h/kg (C.V. 53%) in patiënten.

De plasmaspiegels namen bi-exponentieel af, met een langzame verspreidingsfase en een erg lange eliminatiefase die ongeveer 24 uur na de injectie begon. De mediane eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2}$) was 21,5 dagen (CV 26 %, bereik 264 - 672) bij patiënten en 17 dagen bij vrijwilligers.

Specifieke populaties

De invloed van gestoorde lever- en nierfunctie op blootstelling aan porfimeer-natrium is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Het geslacht had geen effect op farmacokinetische parameters behalve bij $t_{\max}$, die ongeveer 1,5 uur bij vrouwen en 0,17 uur bij mannen was. Ten tijde van de voorgenomen fotoactivatie 40 tot 50 uur na injectie, waren de farmacokinetische profielen van porfimeer-natrium in mannen en vrouwen ongeveer gelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Porfimeer-natrium was bij afwezigheid van licht niet mutagenisch bij standaard- genotoxiciteitstesten. Met lichtactivatie bleek porfimeer-natrium bij sommige *in-vitro*testen mutagenisch te zijn.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken waren onvoldoende om de veiligheid van het gebruik van porfimeer-natrium tijdens zwangerschap te ondersteunen, omdat er geen lichtactivatie werd gebruikt. In deze studies trad bij ratten en konijnen foetotoxiciteit op, maar geen teratogeniciteit, maar alleen bij aanbevolen intraveneuze doses (groter of gelijk aan 4 mg/kg) en bij een hogere frequentie (dagelijks) vergeleken met het klinisch gebruik.

Preklinische studies geven aan dat de excretie van PhotoBarr-componenten voornamelijk via de faeces verloopt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Waterstofchloride (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit medicinale product dient niet te worden gemengd met andere medicinale producten behalve die genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Poeder: 3 jaar

Na reconstitutie: De oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt (binnen 3 uur).

Na reconstitutie dient PhotoBarr onmiddellijk (binnen 3 uur) gebruikt en tegen licht beschermd te worden. Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik is aangetoond voor 3 uur bij 23 °C. Vanuit een microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de opslagtijd en omstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten bereik van kinderen houden.

Niet gebruiken als de vervaldatum zoals vermeld zowel op de verpakking als op de ampul verstreken is.

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar in de buitenverpakking om het product tegen licht te beschermen.

Voor opslagomstandigheden van het gereconstitueerde medicinale product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

75 mg poeder in een ampul (glas type I, 40 ml capaciteit) met een grijze rubberen dop.

Inhoud van de verpakking: 1 ampul.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

Reconstitutie

PhotoBarr 75 mg ampul dient te worden opgelost in 31,8 ml 5% glucoseoplossing voor injectie, waardoor een porfimeer-natrium eindconcentratie van 2,5 mg/ml wordt verkregen.

Gebruik geen andere verdunningsmiddelen. Vermeng PhotoBarr niet met andere medicinale producten in dezelfde oplossing. Voldoende ampullen PhotoBarr dienen bereid te worden om de patiënt een dosis van 2 mg/kg te geven. Voor de meeste patiënten (tot 75 kg) zullen twee ampullen PhotoBarr 75 mg voldoende zijn. Een PhotoBarr 15 mg ampul is genoeg voor elke additionele 7,5 kg lichaamsgewicht.

Morsen, opruimen en afvoeren

Gemorste PhotoBarr moet met een vochtige doek worden opgenomen. Contact met de huid en ogen moet worden vermeden vanwege de mogelijkheid van lichtovergevoeligheidsreacties bij blootstelling aan licht; het gebruik van rubberen handschoenen en oogbescherming wordt aanbevolen.

PhotoBarr is alleen voor eenmalig gebruik bestemd en niet-gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Al het niet-gebruikte product of afvalmateriaal dient in overeenstemming met plaatselijke verordeningen afgevoerd te worden.

Onvoorziene blootstelling

PhotoBarr is niet primair een veroorzaker van oog- of huidirritatie. Door de mogelijkheid van het induceren van lichtovergevoelighedsreacties kan PhotoBarr in de aanwezigheid van helder licht evenwel oog- en/of huidirritatie veroorzaken. Het is belangrijk om contact met de ogen of de huid te vermijden tijdens bereiding en/of toediening. Net zoals bij een therapeutische overdosis dient elke onvoorziene blootgestelde persoon beschermd te worden tegen helder licht.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/272/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 25 maart 2004
Datum van hernieuwing: 4 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Meer informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Frankrijk

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De vergunninghouder zal met de nationale bevoegde instanties tot overeenstemming komen over de voorlichtingsmaterialen om te garanderen dat alle zorgverleners die van plan zijn PhotoBarr te gaan voorschrijven en/of toe te dienen, van het volgende worden voorzien:

- Handleiding voor de voorschrijver
- Diaset voor de voorschrijver
- Richtlijn voor toediening en controle voor zorgverleners
- Alarmkaart voor de patiënt
- Handleiding voor de patiënt

De volgende *belangrijke elementen* dienen opgenomen te zijn in het educatieve materiaal:

Handleiding voor de voorschrijver en diaset voor de voorschrijver

- De voorlichtingshulpmiddelen worden ontwikkeld om artsen te helpen bij het optimaliseren van de baten/risicoverhouding van de behandeling met porfimeer.
- Patiënten mogen niet met porfimeer behandeld worden als:
 - o ze een ernstige leveraandoening hebben.
 - o ze tracheale of broncho-oesofagale fistels hebben.
 - o ze verdachte erosies van belangrijke bloedvaten hebben.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige leveraandoeningen
- Voor het starten van de behandeling,
 - o Moet de patiënt gescreend worden op huidtype
 - o Moeten patiënten op de hoogte zijn van de lange halfwaardetijd van porfimeer en dat het preparaat geactiveerd wordt door licht.
 - o Moeten patiënten blootstelling aan licht gedurende 60-90 dagen post-blootstelling vermijden.
 - o Moeten alle patiënten weten dat UV-zonnfilters niet effectief zijn voor het blokkeren van zichtbaar licht waardoor porfimeer geactiveerd wordt.
 - o Moeten patiënten op de hoogte zijn van mogelijke risicofactoren (huidfototype en verminderde leverfunctie).

- o Moeten patiënten geïnstrueerd worden om medisch advies te vragen als verschijnselen/symptomen die fotosensitiviteit suggereren tijdens of na de behandeling met porfimeer optreden.

Richtlijn voor toediening en controle voor zorgverleners

- Het is belangrijk dat de juiste stappen voor reconstitutie en toediening van porfimeer exact opgevolgd worden.
- Het is belangrijk een van toepassing zijnde lichtdosis en een juiste instelling voor de laser te hebben.
- Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
- Zorgverleners moeten op de hoogte zijn van de bijwerkingen die tijdens of kort na de behandeling kunnen voorkomen en hoe deze behandeld moeten worden.
- Patiënten moeten gewaarschuwd worden over de mogelijkheid van bijwerkingen op de lange termijn, vooral fotosensitiviteit, en de noodzaak om medische hulp te zoeken als ze voorkomen.
- Noteer het huidtype van de patiënt en de datum van injectie op de alarmkaart voor de patiënt

Alarmkaart voor de patiënt

- De noodzaak om deze kaart te laten zien aan elke arts die hen behandelt
- Dat PhotoBarr
 - o Gedurende 60 - 90 dagen na de injectie in het lichaam blijft
 - o Geactiveerd wordt door zichtbaar licht
 - o Er een verhoogd risico bestaat op fotosensitiviteit (gevoeligheid voor licht)
 - o Blootgestelde huid zal rood worden en in de meeste gevallen ongemak veroorzaken, maar ernstige gevallen van fotosensitiviteit zijn mogelijk
 - o Commercieel beschikbare zonwerende producten zijn niet effectief bij het voorkomen van gevoeligheid door licht
 - o Fotosensitiviteit kan alleen voorkomen worden door blootstelling aan de zon gedurende 90 dagen na de PhotoBarr-injectie te vermijden
- U mag niet behandeld worden met PhotoBarr als u een ernstige leveraandoening (bv. cirrose) hebt
- U moet gescreend worden op huidtype
- Ruimte op kaart waar de arts huidtype en datum van injectie kan noteren.

Handleiding voor de patiënt

- Korte achtergrond en inleiding tot Barrett's oesofagus en ernstige dysplasie
- Wat fotodynamische therapie is
- Patiënten moeten hun arts informeren **voor** ze met de behandeling beginnen, als ze een ernstige leveraandoening hebben.
- Dat PhotoBarr
 - o Gedurende 60 - 90 dagen na de injectie in het lichaam blijft
 - o Geactiveerd wordt door zichtbaar licht
 - o Er een verhoogd risico bestaat op fotosensitiviteit (gevoeligheid voor licht)
 - o Blootgestelde huid zal rood worden en in de meeste gevallen ongemak veroorzaken, maar ernstige gevallen van fotosensitiviteit zijn mogelijk
 - o Commercieel beschikbare zonwerende producten zijn niet effectief bij het voorkomen van gevoeligheid door licht
- Fotosensitiviteit kan alleen voorkomen worden door blootstelling aan de zon gedurende 90 dagen na de PhotoBarr-injectie te vermijden
- Het is belangrijk dat patiënten het hun arts vertellen als ze blootgesteld zijn aan zonlicht na het ondergaan van een behandeling met PhotoBarr.

- Er zijn een aantal mogelijke bijwerkingen waarvan patiënten op de hoogte moeten zijn.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Risicomanagementplan

De vergunninghouder verplicht zich ertoe de onderzoeken en verdere farmacovigilantieactiviteiten uit te voeren als uiteengezet in het Farmacovigilantieplan, als overeengekomen in versie 2 van het Risicomanagementplan (RMP) dat is opgenomen in Module 1.8.2. van de Aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen en alle vervolgupdates van het RMP waarmee de CHMP akkoord is gegaan.

Zoals gebruikelijk is volgens de CHMP-richtlijn met betrekking tot Risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik, moet de bijgewerkte RMP tegelijkertijd met het volgende Periodieke veiligheidsupdaterapport (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet er een bijgewerkte RMP worden ingediend:

- Als er nieuwe informatie ontvangen wordt die invloed kan hebben op huidige acties met betrekking tot veiligheidsspecificaties, farmacovigilantieplannen of risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat er een belangrijke (farmacovigilantie of risicominimalisatie) mijlpaal bereikt is
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos - 15 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PhotoBarr 15 mg poeder voor oplossing voor injectie
Porfimeer-natrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDE(E)L(EN)

Een ampul bevat 15 mg porfimeer-natrium. Na bewerking bevat elke ml oplossing 2,5 mg porfimeer-natrium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Waterstofchloride, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie.
1 ampul

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Lees voor gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.
Bewaar in de oorspronkelijke verpakking om het product tegen licht te beschermen
Na reconstitutie, bescherm tegen licht en gebruik binnen 3 uur.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/04/272/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Ampul 15 mg - 7 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

PhotoBarr 15 mg poeder voor oplossing voor injectie
Porfimeer-natrium
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

15 mg

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos - 75 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PhotoBarr 75 mg poeder voor oplossing voor injectie
Porfimeer-natrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDE(E)L(EN)

Een ampul bevat 75 mg porfimeer-natrium.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 2,5 mg porfimeer-natrium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Waterstofchloride, natriumhydroxide (voor pH aanpassing).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie. 1 ampul

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Lees voor gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.
Bewaar in de oorspronkelijke verpakking om het product tegen licht te beschermen
Na reconstitutie, bescherm tegen licht en gebruik binnen 3 uur.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/04/272/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**
Ampul 75 mg - 40 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

PhotoBarr 75 mg poeder voor oplossing voor injectie
Porfimeer-natrium
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

75 mg

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

PhotoBarr 15 mg poeder voor oplossing voor injectie Porfimeer-natrium

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter

1. Wat is PhotoBarr en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u PhotoBarr gebruikt
3. Hoe wordt PhotoBarr gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u PhotoBarr
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS PHOTOBARR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

PhotoBarr is een geneesmiddel dat door licht geactiveerd wordt en dat gebruikt wordt bij fotodynamische therapie (PDT) in combinatie met een niet-verbrandend rood laserlicht. PDT valt alleen specifieke abnormale cellen aan en vernietigt deze.

PhotoBarr wordt gebruikt voor het weghalen van ernstige dysplasie (cellen met atypische veranderingen waardoor het risico op kanker toeneemt) bij patiënten met Barrett's oesophagus (slok darm).

2. VOORDAT U PHOTOBARR GEBRUIKT

Gebruik PhotoBarr niet

- als u allergisch bent (overgevoelig) voor porfimeer-natrium of andere porfyrynes of voor andere bestanddelen van PhotoBarr (vermeld in rubriek 6, 'Wat bevat PhotoBarr?')
- als u lijdt aan porfyrie
- als u een opening (fistel) heeft tussen de slokdarm en de luchtpijp
- als u lijdt aan spataderen van uw slokdarmaderen of erosie van andere grote bloedvaten
- als u lijdt aan zweren in uw slokdarm
- als u lijdt aan ernstige lever- of nierfunctiestoornissen

PhotoBarr dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten.

Wees extra voorzichtig met PhotoBarr

Vertel uw arts wanneer een van de volgende situaties betrekking heeft op u:

- als u andere geneesmiddelen gebruikt
- als u een leverfunctiestoornis of nierproblemen heeft
- als er bij u in de familie cataract voorkomt
- als u 75 jaar of ouder bent
- als u last heeft of heeft gehad van ernstige hart- of longziekten.

PhotoBarr mag niet worden toegediend bij kinderen en jongeren onder 18 jaar vanwege gebrek aan ervaring met dit geneesmiddel.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen. Sommige andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld antibiotica of producten voor diabetici, kunnen het risico op lichtgevoeligheidsreacties verhogen.

Effect van PhotoBarr op eten en drinken

De laserlichtapplicatie zal moeilijkheden met slikken met zich meebrengen (pijn, misselijkheid en braken). Daarom dient u een paar dagen (in sommige gevallen tot 4 weken) alleen vloeibaar voedsel te gebruiken. Wanneer eten en drinken onmogelijk wordt of wanneer u blijft braken, dient u naar het ziekenhuis te gaan voor medische hulp.

Zwangerschap en borstvoeding

PhotoBarr dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen tijdens en tot 90 dagen na het gebruik van PhotoBarr.

U dient te stoppen met het geven van borstvoeding vóór gebruik van PhotoBarr.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Tijdens de lichtbehandeling kunt u een verdooving krijgen. In dit geval dient u activiteiten waarbij uw aandacht of concentratie vereist wordt, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, te vermijden.

3. HOE WORDT PHOTOBARR GEBRUIKT

Hoe werkt fotodynamische (PDT) therapie?

Een PDT-kuur bestaat uit een injectie plus een of twee laserlichtapplicaties. Om uw respons te verhogen, heeft u mogelijk tot drie PDT-vervolgkuren nodig, die met een interval van ten minste 90 dagen gegeven worden.

PhotoBarr-injectie: U krijgt een intraveneuze injectie met PhotoBarr (2 mg per kg lichaamsgewicht) 40 tot 50 uur voor de laserlichtbehandeling. De roodbruine oplossing wordt gedurende 3 tot 5 minuten langzaam in de bloedbaan geïnjecteerd.

Toediening van laserlicht: Uw arts zal het rode laserlicht (een niet-verbrandende laser) toedienen op het betrokken gebied met gebruik van een endoscoop (een apparaat dat gebruikt wordt om bepaalde inwendige delen van het lichaam te kunnen zien). U kunt 96 tot 120 uur na de eerste injectie met PhotoBarr een vervolglaserlichtbehandeling krijgen. U krijgt hierbij een kalmerend middel samen met een plaatselijke anesthesie, waardoor u weinig of geen last zult ondervinden van de behandeling.

Wat moet ik doen als ik de laserlichtbehandeling vergeet?

Zowel het geneesmiddel als het laserlicht zijn noodzakelijk voor een goede werking van de therapie. Als u zich realiseert dat u uw afspraak voor de laserbehandeling vergeten bent, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts. Uw arts zal besluiten hoe de behandeling voortgezet zal worden.

Hoe kan ik een overgevoeligheidsreactie op licht voorkomen?

Overgevoeligheidsreacties zijn vaak voorkomende bijwerkingen van PhotoBarr (komen voor bij meer dan 2 van de 3 gebruikers). Deze komen voornamelijk voor als reacties bij verbranding door de zon, bijvoorbeeld lichte roodheid van de blootgestelde huid, meestal het gezicht en de handen. Gedurende

90 dagen na uw PhotoBarr-injectie moet u voorzorgsmaatregelen treffen om blootstelling van huid en ogen aan licht te vermijden. Wanneer u lijdt aan leveraandoeningen kan deze periode langer zijn.

Omdat PhotoBarr geactiveerd wordt door het rode deel van licht, zullen zonnefilters die bescherming bieden tegen UV (ultraviolet)-licht u niet beschermen tegen overgevoelighedsreacties.

Direct zonlicht:

Voordat u uw PhotoBarr-injectie krijgt, dient u zich ervan te overtuigen dat er adequate (rol)gordijnen in uw huis aanwezig zijn om zonlicht buiten te houden. Als u overdag naar buiten gaat (zelfs op bewolkte dagen en als u zich in een voertuig bevindt), dient u de volgende voorzorgsmaatregelen te treffen:

- bedek zoveel mogelijk de huid door het dragen van hemden met lange mouwen, lange broeken, sokken, schoenen, handschoenen en een hoed met een brede rand
- bescherm uw ogen met een donkere zonnebril
- vergeet niet beschermende kleding en een zonnebril mee te nemen naar uw afspraak omdat u, zodra u de injectie heeft gekregen, overgevoelig bent voor licht.

Binnenverlichting:

Voorkom directe blootstelling aan felle binnenverlichting, inclusief tandheelkundige lampen, operatiekamerlampen, onbeschermd gloeilampen op korte afstand of neonverlichting. Om echter het natuurlijke proces van inactivatie van het geneesmiddel in uw lichaam te bevorderen, is het goed om de huid aan normale niveaus van binnenverlichting bloot te stellen. U hoeft niet in een verduisterde kamer te verblijven.

Test voor gevoeligheid van de huid

Ongeveer 90 dagen na de PhotoBarr-injectie dient u de gevoeligheid van de huid als volgt te testen:

Knip een gat van ongeveer 5 centimeter uit een papieren zak en leg dit op uw hand of elleboog (niet op uw gezicht).

Stel een klein huidgebied gedurende 10 minuten aan zonlicht bloot.

Controleer of er de volgende dag geen rode plek, zwelling of blaarvorming optreedt.

- Wanneer geen van de bovengenoemde effecten optreden, kunt u geleidelijk uw normale activiteiten buitenshuis weer oppakken, waarbij u blootstelling aan de zon tijdens de middaguren dient te beperken.
- Als een van bovengenoemde effecten optreedt, vermijd dan voor nog twee weken fel licht, en herhaal dan de huidtest.

Als u op vakantie gaat naar een gebied met meer zonneschijn, dient u de test te herhalen, vooral als sommige huidgebieden nog niet zijn blootgesteld aan zonlicht sinds uw PhotoBarr-behandeling.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan PhotoBarr bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Alle patiënten die PhotoBarr krijgen, worden overgevoelig voor licht en moeten voorzorgsmaatregelen nemen om direct zonlicht en felle binnenverlichting te vermijden (zie hierboven: “*Hoe kan ik een overgevoelighedsreactie op licht voorkomen?*”).

Raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- wanneer u een verandering in uw gezichtsvermogen bemerkt. U dient uw oogarts te bezoeken.
- wanneer u helemaal niet meer kunt slikken of herhaaldelijk moet braken.

Bijwerkingen kunnen optreden volgens bepaalde frequenties, die als volgt worden gedefinieerd:

Zeer vaak:	betreft meer dan 1 op de 10 patiënten
Vaak:	betreft 1 tot 10 op de 100 patiënten

Soms:	betreft 1 tot 10 op de 1000 patiënten
Zelden:	betreft 1 tot 10 op de 10.000 patiënten
Zeer zelden:	betreft minder dan 1 op de 10.000 patiënten
Onbekend:	frequentie kan niet worden bepaald uit de beschikbare data.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

- koorts
- fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 3)
- braken, misselijkheid
- vernauwing van de slokdarm (oesophagus), moeilijkheden met slikken, mogelijk gepaard met pijn
- constipatie, uitdroging

Vaak voorkomende bijwerkingen

- rugpijn, pijn in armen en benen, pijn door behandeling
- hoofdpijn, nervositeit, tintelingen, slaapstoornissen
- gespannen buikwand, maagpijn, braken van bloed,
- aandoeningen van de slokdarm zoals een maagzweer, irritatie of vernauwingen
- losse stoelgang, donkere teerachtige ontlasting (faeces), keelpijn, hikken, boeren
- vocht in de borstholte, pijn op de borst, kortademigheid, tremor door hoge koorts, koude rillingen
- gewichtsverlies, verminderde eetlust, vermoeidheid, verlies van smaak
- ulceraties van de huid, jeuk, ontkleuring van de huid, laesies, littekens, abnormaal weefsel, bobbeltje op de huid, zeer kleine huidcysten, droge en kwetsbare huid.

Soms voorkomende bijwerkingen

- moeite met ademen, afname van zuurstof in het bloed, verstikking, opzwellen van de luchtwegen, vloeistof in de luchtwegen, kortademigheid tijdens lichamelijke inspanning, piepende ademhaling, ophoesten van slijm, ophoesten van bloed, verstopte neus
- longinfectie, sinusinfectie
- pijn op de borst of hartaanval, hoge bloeddruk of lage bloeddruk, onbehagelijk gevoel in de borst
- abnormale bloedbeeldresultaten, inclusief toename van witte bloedcellen, lage kaliumwaarden
- bloedingen, bloedverlies, verhoogde kans op blauwe plekken
- borstvorming bij mannen, urineretentie, temperatuurintolerantie, koud zweet, nachtelijk zweten
- algemene zwellingen, algemene pijn, spierpijn op de borst, gewrichtsstijfheid, ontsteking van de hiel,
- tremoren, rusteloosheid, duizeligheid, sufheid, opvliegers, zwak voelen, onwel voelen
- gehoorverlies, tinnitus, zwelling van het oog, pijn in het oog
- huiduitslag, roodheid op de plaats van de injectie, schimmelinfectie aan de nagels, huidontsteking, blaren, jeukende huid, keloïd litteken, littekenpijn, moedervlekken op de huid, abnormale haargroei

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

- longinfectie
- kleiner aantal rode cellen in uw bloed
- cataract
- laesie in darm, abnormale opening tussen de luchtpijp en de slokdarm
- allergische reactie
- bloedstolsels in uw vaten, verstopping van arteriën, ontsteking van een ader

Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U PHOTOBARR

Buiten bereik van kinderen houden.

Gebruik PhotoBarr niet als de vervaldatum zoals vermeld zowel op de verpakking als op de ampul verstreken is.

Niet bewaren bij temperaturen boven 25 °C.

Bewaar in de buitenverpakking om het product tegen licht te beschermen.

Na reconstitutie dient PhotoBarr tegen licht beschermd en onmiddellijk gebruikt te worden (binnen 3 uur). Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 23 °C. Vanuit een microbiologisch standpunt gezien moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk toegediend, zijn de bewaartijd en toestand voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat PhotoBarr

- Het werkzame bestanddeel is porfimeer-natrium. Elke ampul bevat 15 mg porfimeer-natrium. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 2,5 mg porfimeer-natrium.
- De overige hulpstoffen zijn waterstofchloride en/of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

Hoe ziet PhotoBarr eruit en de inhoud van de verpakking

PhotoBarr is een roodbruin poeder voor oplossing voor injectie.
De verpakking bevat één ampul voor eenmalig gebruik.

Registratiehouder

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Voor meer informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de registratiehouder.

Uitvoerige informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

PhotoBarr 75 mg poeder voor oplossing voor injectie Porfimeer-natrium

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter

1. Wat is PhotoBarr en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u PhotoBarr gebruikt
3. Hoe wordt PhotoBarr gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u PhotoBarr
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS PHOTOBARR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

PhotoBarr is een geneesmiddel dat door licht geactiveerd wordt en dat gebruikt wordt bij fotodynamische therapie (PDT) in combinatie met een niet-verbrandend rood laserlicht. PDT valt alleen specifieke abnormale cellen aan en vernietigt deze.

PhotoBarr wordt aanbevolen voor het weghalen van ernstige dysplasie (cellen met atypische veranderingen waardoor het risico op kanker toeneemt) bij patiënten met Barrett's oesophagus.

2. VOORDAT U PHOTOBARR GEBRUIKT

Gebruik PhotoBarr niet

- als u allergisch bent (overgevoelig) voor porfimeer-natrium of andere porfyrynes of voor andere bestanddelen van PhotoBarr (vermeld in rubriek 6, 'Wat bevat PhotoBarr?')
- als u lijdt aan porfyrie
- als u een opening (fistel) heeft tussen de slokdarm en de luchtpijp
- als u lijdt aan spataderen van uw slokdarmaderen of erosie van andere grote bloedvaten
- als u lijdt aan zweren in uw slokdarm
- als u lijdt aan ernstige lever- of nierfunctiestoornissen

Wees extra voorzichtig met PhotoBarr

Vertel uw arts wanneer een van de volgende situaties betrekking heeft op u:

- als u andere geneesmiddelen gebruikt
- als u een leverfunctiestoornis of nierproblemen heeft
- als er bij u in de familie cataract voorkomt
- als u 75 jaar of ouder bent
- als u last heeft of heeft gehad van hart- of longziekten.

PhotoBarr mag niet worden toegediend bij kinderen en jongeren onder 18 jaar vanwege gebrek aan ervaring met dit geneesmiddel.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen. Sommige andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld antibiotica en/of producten voor diabetici, kunnen het risico op lichtgevoeligheidsreacties verhogen.

Effect van PhotoBarr op eten en drinken

De laserlichtapplicatie zal moeilijkheden met slikken met zich meebrengen (pijn, misselijkheid en braken). Daarom dient u een paar dagen (in sommige gevallen tot 4 weken) alleen vloeibaar voedsel te gebruiken.

Wanneer eten en drinken onmogelijk wordt of wanneer u blijft braken, dient u naar het ziekenhuis te gaan voor medische hulp.

Zwangerschap en borstvoeding

PhotoBarr dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen tijdens en tot 90 dagen na het gebruik van PhotoBarr.

U dient te stoppen met het geven van borstvoeding vóór gebruik van PhotoBarr.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Tijdens de lichtbehandeling kunt u een verdoving krijgen. In dit geval dient u activiteiten waarbij uw aandacht of concentratie vereist wordt, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, te vermijden.

3. HOE WORDT PHOTOBARR GEBRUIKT

Hoe werkt fotodynamische (PDT) therapie?

Een PDT-kuur bestaat uit een injectie plus een of twee laserlichtapplicaties. Om uw respons te verhogen, heeft u mogelijk tot drie PDT-vervolgkuren nodig, die met een interval van ten minste 90 dagen gegeven worden.

PhotoBarr-injectie: U krijgt een intraveneuze injectie met PhotoBarr (2 mg per kg lichaamsgewicht) 40 tot 50 uur voor de laserlichtbehandeling. De roodbruine oplossing wordt gedurende 3 tot 5 minuten langzaam in de bloedbaan geïnjecteerd.

Toediening van laserlicht: Uw arts zal het rode laserlicht (een niet-verbrandende laser) toedienen op het betrokken gebied met gebruik van een endoscoop (een apparaat dat gebruikt wordt om bepaalde inwendige delen van het lichaam te kunnen zien). U kunt 96 tot 120 uur na de eerste injectie met PhotoBarr een vervolglaserlichtbehandeling krijgen. U krijgt hierbij een kalmerend middel samen met een plaatselijke anesthesie, waardoor u weinig of geen last zult ondervinden van de behandeling.

Wat moet ik doen als ik de laserlichtbehandeling vergeet?

Zowel het geneesmiddel als het laserlicht zijn noodzakelijk voor een goede werking van de therapie. Als u zich realiseert dat u uw afspraak voor de laserbehandeling vergeten bent, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts. Uw arts zal besluiten hoe de behandeling voortgezet zal worden.

Hoe kan ik een overgevoeligheidsreactie op licht voorkomen?

Overgevoeligheidsreacties zijn vaak voorkomende bijwerkingen van PhotoBarr (komen voor bij meer dan 2 van de 3 gebruikers). Deze komen voornamelijk voor als reacties bij verbranding door de zon, bijvoorbeeld lichte roodheid van de blootgestelde huid, meestal het gezicht en de handen. Gedurende

90 dagen na uw PhotoBarr-injectie moet u voorzorgsmaatregelen treffen om blootstelling van huid en ogen aan licht te vermijden. Wanneer u lijdt aan leveraandoeningen kan deze periode langer zijn.

Omdat PhotoBarr geactiveerd wordt door het rode deel van licht, zullen zonnefilters die bescherming bieden tegen UV (ultraviolet)-licht u niet beschermen tegen overgevoelighedsreacties.

Direct zonlicht:

Voordat u uw PhotoBarr-injectie krijgt, dient u zich ervan te overtuigen dat er adequate (rol)gordijnen in uw huis aanwezig zijn om zonlicht buiten te houden. Als u overdag naar buiten gaat (zelfs op bewolkte dagen en als u zich in een voertuig bevindt), dient u de volgende voorzorgsmaatregelen te treffen:

- Bedek zoveel mogelijk de huid door het dragen van hemden met lange mouwen, lange broeken, sokken, schoenen, handschoenen en een hoed met een brede rand.
- Bescherm uw ogen met een donkere zonnebril.
- Vergeet niet beschermende kleding en een zonnebril mee te nemen naar uw afspraak omdat u, zodra u de injectie heeft gekregen, overgevoelig bent voor licht.

Binnenverlichting:

Voorkom directe blootstelling aan felle binnenverlichting, inclusief tandheelkundige lampen, operatiekamerlampen, onbeschermd gloeilampen op korte afstand of neonverlichting. Om echter het natuurlijke proces van inactivatie van het geneesmiddel in uw lichaam te bevorderen, is het goed om de huid aan normale niveaus van binnenverlichting bloot te stellen. U hoeft niet in een verduisterde kamer te verblijven.

Test voor gevoeligheid van de huid

Ongeveer 90 dagen na de PhotoBarr-injectie dient u de gevoeligheid van de huid als volgt te testen:

Knip een gat van ongeveer 5 centimeter uit een papieren zak en leg dit op uw hand of elleboog (niet op uw gezicht).

Stel een klein huidgebied gedurende 10 minuten aan zonlicht bloot.

Controleer of er de volgende dag geen rode plek, zwelling of blaarvorming optreedt.

- Wanneer geen van de bovengenoemde effecten optreden, kunt u geleidelijk uw normale activiteiten buitenshuis weer oppakken, waarbij u blootstelling aan de zon tijdens de middaguren dient te beperken.
- Als een van bovengenoemde effecten optreedt, vermijd dan voor nog twee weken fel licht, en herhaal dan de huidtest.

Als u op vakantie gaat naar een gebied met meer zonneschijn, dient u de test te herhalen, vooral als sommige huidgebieden nog niet zijn blootgesteld aan zonlicht sinds uw PhotoBarr-behandeling.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan PhotoBarr bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Alle patiënten die PhotoBarr krijgen, worden overgevoelig voor licht en moeten voorzorgsmaatregelen nemen om direct zonlicht en felle binnenverlichting te vermijden (zie hierboven: “*Hoe kan ik een overgevoelighedsreactie op licht voorkomen?*”).

Raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- wanneer u een verandering in uw gezichtsvermogen bemerkt. U dient uw oogarts te bezoeken.
- wanneer u helemaal niet meer kunt slikken of herhaaldelijk moet braken.

Bijwerkingen kunnen optreden volgens bepaalde frequenties, die als volgt worden gedefinieerd:

Zeer vaak:	betreft meer dan 1 op de 10 patiënten
Vaak:	betreft 1 tot 10 op de 100 patiënten

Soms:	betreft 1 tot 10 op de 1000 patiënten
Zelden:	betreft 1 tot 10 op de 10.000 patiënten
Zeer zelden:	betreft minder dan 1 op de 10.000 patiënten
Onbekend:	frequentie kan niet worden bepaald uit de beschikbare data.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

- koorts
- fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 3)
- braken, misselijkheid
- vernauwing van de slokdarm (oesophagus), moeilijkheden met slikken, mogelijk gepaard met pijn
- constipatie, uitdroging

Vaak voorkomende bijwerkingen

- rugpijn, pijn in armen en benen, pijn door behandeling
- hoofdpijn, nervositeit, tintelingen, slaapstoornissen
- gespannen buikwand, maagpijn, braken van bloed,
- aandoeningen van de slokdarm zoals een maagzweer, irritatie of vernauwingen
- losse stoelgang, donkere teerachtige ontlasting (faeces), keelpijn, hikken, boeren
- vocht in de borstholte, pijn op de borst, kortademigheid, tremor door hoge koorts, koude rillingen
- gewichtsverlies, verminderde eetlust, vermoeidheid, verlies van smaak
- ulceraties van de huid, jeuk, ontkleuring van de huid, laesies, littekens, abnormaal weefsel, bobbelte op de huid, zeer kleine huidcysten, droge en kwetsbare huid.

Soms voorkomende bijwerkingen

- moeite met ademen, afname van zuurstof in het bloed, verstikking, opzwellen van de luchtwegen, vloeistof in de luchtwegen, kortademigheid tijdens lichamelijke inspanning, piepende ademhaling, ophoesten van slijm, ophoesten van bloed, verstopte neus
- longinfectie, sinusinfectie
- pijn op de borst of hartaanval, hoge bloeddruk of lage bloeddruk, onbehagelijk gevoel in de borst
- abnormale bloedbeeldresultaten, inclusief toename van witte bloedcellen, lage kaliumwaarden
- bloedingen, bloedverlies, verhoogde kans op blauwe plekken
- borstvorming bij mannen, urineretentie, temperatuurintolerantie, koud zweet, nachtelijk zweten
- algemene zwellingen, algemene pijn, spierpijn op de borst, gewrichtsstijfheid, ontsteking van de hiel,
- tremoren, rusteloosheid, duizeligheid, sufheid, opvliegers, zwak voelen, onwel voelen
- gehoorverlies, tinnitus, zwelling van het oog, pijn in het oog
- huiduitslag, roodheid op de plaats van de injectie, schimmelinfectie aan de nagels, huidontsteking, blaren, jeukende huid, keloid litteken, littekenpijn, moedervlekken op de huid, abnormale haargroei

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

- longinfectie
- kleiner aantal rode cellen in uw bloed
- cataract
- laesie in darm, abnormale opening tussen de luchtpijp en de slokdarm
- allergische reactie
- bloedstolsels in uw vaten, verstopping van arteriën, ontsteking van een ader

Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U PHOTOBARR

Buiten bereik van kinderen houden.

Gebruik PhotoBarr niet als de vervaldatum zoals vermeld zowel op de verpakking als op de ampul verstreken is.

Niet bewaren bij temperaturen boven 25 °C.

Bewaar in de buitenverpakking om het product tegen licht te beschermen.

Na reconstitutie dient PhotoBarr tegen licht beschermd en onmiddellijk gebruikt te worden (binnen 3 uur). Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 23 °C. Vanuit een microbiologisch standpunt gezien moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk toegediend, zijn de bewaartijd en toestand voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat PhotoBarr

- Het werkzame bestanddeel is porfimeer-natrium. Elke ampul bevat 75 mg porfimeer-natrium.
- De overige hulpstoffen zijn waterstofchloride en/of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

Hoe ziet PhotoBarr eruit en de inhoud van de verpakking

PhotoBarr is een roodbruin poeder voor oplossing voor injectie.

De verpakking bevat één ampul voor eenmalig gebruik.

Registratiehouder

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Voor meer informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de registratiehouder.

Uitvoerige informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>.