

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

PhotoBarr 15 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 15 mg porfimerenatrium. Etter rekonstitusjon inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg porfimerenatrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Mørk rødt til rødbrunt lyofilisert pulver eller kake.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fotodynamisk behandling (PDT) med PhotoBarr er indikert for ablasjon av høygradig dysplasi (HGD) hos pasienter med Barretts øsofagus (BO).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Fotodynamisk behandling med PhotoBarr bør bare gjennomføres av, eller under oppsyn av, en lege med erfaring fra endoskopiske laserprosedyrer. Legemidlet bør bare administreres når relevant materiell og helsepersonell som er opplært i å vurdere og behandle anafylakse er tilgjengelig.

Dosering

Anbefalt dose av PhotoBarr er 2 mg/kg kroppsvekt.

Rekonstituert PhotoBarr oppløsning (ml) = $\frac{\text{Pasientens vekt (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x pasientens vekt

Etter rekonstitusjon er PhotoBarr en mørk rød til rødbrun, ugjennomsiktig oppløsning.

Bare en oppløsning uten partikler og uten synbare tegn på forringelse må brukes.

Fotodynamisk behandling med PhotoBarr er en totrinns prosess som krever administrering av både legemiddel og lys. Slik består en kur med PDT av en injeksjon samt en eller to belysningssesjoner.

Ved vedvarende HGD kan det gis ytterligere kurer (opp til maksimalt tre kurer, med intervall på minst 90 dager) for å øke responsraten. Dette må avveies mot økt forekomst av strikturdannelse (se pkt 4.8 og 5.1). Administrering av PhotoBarr

Risiko for progrediering til kreft var relatert til antall administrerte PDT-kurer. Pasienter som fikk én kur med PDT hadde høyere risiko for progresjon til kreft enn pasienter som fikk to eller tre kurer med PDT (50 % vs. henholdsvis 39 % og 11 %).

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om rekonstitusjon før administrasjon, se pkt. 6.6.

Legen må være opplært i bruken av PDT. Det første trinnet av PDT er intravenøs injeksjon med PhotoBarr. Andre trinn i behandlingen er belysning med laserlys 40-50 timer etter injeksjonen med PhotoBarr. Pasientene kan i tillegg gis en laserlys tilførsel 96-120 timer etter administreringen.

PhotoBarr skal gis som en enkel langsom intravenøs injeksjon i løpet av 3 til 5 minutter. Ved utilsiktet paravenøs injeksjon kan paravenøst vev skades. Derfor skal varsomhet utvises så ekstravasal injeksjon unngås. Dersom ekstravasal injeksjon oppstår bør det aktuelle området beskyttes mot lys i minst 90 dager. Det finnes ingen kjent fordel av å injisere en annen substans på ekstravasjonsstedet.

Omkring 40-50 timer etter administrasjon av PhotoBarr skal belysningen gjøres med en fiberoptisk diffusor som går gjennom en sentralkanal i en sentreringsballong. Hvilken kombinasjon av fiberoptikk og ballongdiffusor som velges avhenger av lengden på den delen av øsofagus som skal behandles (Tabell 1).

Tabell 1. Kombinasjon av fiberoptikk og ballong^a

Lengden på behandlet Barretts øsofagus (cm)	Størrelse på den optiske diffusor (cm)	Størrelse på ballongvinduet (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Når det er mulig bør det området av BO som velges til behandling omfatte normalt vev i noen få millimeter proksimalt og distalt.

Lysdoser

Fotoaktiveringen reguleres av den totale mengde lys som avgis. Målet er å eksponere og behandle alle områder med HGD samt Barretts øsofagus i hele sin lengde. Lysdosen som administreres er 130 Joules pr. cm av diffusorlengde når det benyttes en ballong til sentrering. På grunnlag av prekliniske studier vil akseptabel lysintensitet for ballong/diffusor kombinasjonen variere fra 175-270 mW pr. cm av diffusorens lengde.

Følgende dosimetriske ligning gjelder for beregning av lysdosen for alle fiberoptiske diffusorer:

$$\text{Lysdosen (J/cm)} = \frac{\text{diffusorens effekt (W)} \times \text{behandlingstid (sek)}}{\text{Diffusorens lengde (cm)}}$$

Tabell 2 viser innstillingene som bør brukes for å avgi dosen på kortest mulig tid (lysintensitet på 270 mW/cm). Et annet alternativ (lysintensitet på 200 mW/cm) er også tatt med for å kunne tilpasse lasere med total lyskapasitet som ikke overstiger 2,5 W.

Tabell 2. Fiberoptisk effekt og behandlingstid som er påkrevet for å tilføre 130 J/cm diffusorlengde ved bruk av sentreringsballongen

Størrelse på ballongvinduet (cm)	Diffusorlengde (cm)	Lysintensitet (mW/cm)	Påkrevet effekt fra diffusor ^a (W)	Behandlingstid (sek)	Behandlings tid (min:sek)
3	5	270	1.35	480	8:00
5	7	270	1.90	480	8:00
		200	1.40	650	10:50
7	9	270	2.44	480	8:00
		200	1.80	650	10:50

^a Målt ved å senke diffusoren ned i kyvetten i wattmeteret og deretter øke lasereffekten langsomt. Merk: Det skal ikke være nødvendig med mer enn 1,5 ganger den beregnede diffusoreffekten fra laseren. Dersom det er nødvendig med høyere effekt bør systemet kontrolleres.

Korte ($\leq 2,5$ cm) fiberoptiske diffusorer skal benyttes for å forbehandle noder med 50 J/cm diffusorlengde før den regulære ballongbehandlingen i første belysningen eller til gjentatt behandling av områder som ble ”hoppet over” i første belysningssesjon. Til denne behandlingen brukes det fiberoptisk diffusor uten ballong, og det bør benyttes lysintensitet på 400 mW/cm. Tabell 3 viser passende fiberoptikkeffekter og behandlingstider ved en lysintensitet på 400 mW/cm.

Tabell 3. Korte fiberoptiske diffusorer som skal benyttes uten sentreringsballong for å tilføre 50 J/cm diffusorlengde ved en lysintensitet på 400 mW/cm

Diffusorens lengde (cm)	Påkrevet effekt fra diffusor ^a (W)	Behandlingstid (sek)	Behandlingstid (min:sek)
1.0	0,4	125	2:05
1.5	0,6	125	2:05
2.0	0,8	125	2:05
2.5	1,0	125	2:05

^a Målt ved å senke diffusoren ned i kyvetten i wattmeteret og deretter øke lasereffekten langsomt. Merk: Det skal ikke være nødvendig med mer enn 1,5 ganger den beregnede diffusoreffekten fra laseren. Dersom det er nødvendig med høyere effekt bør systemet kontrolleres.

Første belysning

En lengde på høyst 7 cm Barretts mukosa kan behandles i første belysningsomgang ved hjelp av en sentreringsballong og fiberoptisk diffusor av passende størrelse (tabell 1). Når det er mulig bør området som velges til behandling i den første belysningsomgangen omfatte alle felt som er rammet av HGD. Når det er mulig bør også BO feltet som velges til de første belysningene omfatte normalt vev i noen få millimeter proksimalt og distalt. Noduli skal forbehandles ved lysdoser på 50 J/cm av diffusorlengde med en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor som plasseres direkte mot nodulene etterfulgt av standard ballongbelysning som beskrevet ovenfor.

Gjentatt belysning

Laserbelysning kan gjentas mot et felt som tidligere er behandlet men som har et område som er ”hoppet over” (dvs. et område hvor det ikke er tilstrekkelig mukøs respons). Det skal da benyttes en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor med lysintensitet på 50 J/cm diffusorlengde (se Tabell 3). Behandlingsregimet er oppsummert i Tabell 4. Pasienter med BO > 7 cm bør få det gjenværende ubehandlede området med Barretts epitel behandlet med en ny PDT-kur etter minst 90 dager.

Tabell 4. Høygradig dysplasi i Barretts øsofagus med størrelse ≤ 7 cm

Prosedyre	Dag i studien	Apparat til belysning	Behandlingsformål
Injeksjon av PhotoBarr	Dag 1	Ikke aktuelt	Opptak av virkestoff
Belysning med laserlys	Dag 3 ^a	3, 5 eller 7 cm ballong (130 J/cm)	Fotoaktivering
Belysning med laserlys	Dag 5	Kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor (50 J/cm)	Bare behandling av områder som er ”hoppet over”

^a Adskilte noder skal tilføres initiell belysning på 50 J/cm (ved bruk av kort diffusor) før ballongbelysning.

Pasientene kan gis en ny kur PDT minst 90 dager etter initiell terapi; det bør gis opp til 3 kurer PDT (hver injeksjon med et intervall på minst 90 dager) til et felt som tidligere er behandlet og som fremdeles har HGD eller til et nytt felt dersom det opprinnelige felt med Barretts sår var >7 cm i lengde. Både gjenværende og nye felter kan behandles i samme belysningsomgang(er) dersom den samlede lengden som behandles med ballong/diffusorkombinasjonen ikke overstiger 7 cm. Dersom et tidligere behandlet felt av

øsofagus ikke er tilstrekkelig tilhelet og/eller histologisk vurdering av biopsier ikke er avklart, kan den påfølgende kuren med PDT utsettes i ytterligere 1-2 måneder.

Det er avgjørende å påse at PhotoBarr og belysning doseres nøyaktig, siden feilkalkulering av legemiddel- eller belysningsdosen kan gi en behandling som er mindre effektiv eller skadelig for pasienten. Fotodynamisk behandling med PhotoBarr bør gjøres av leger som har opplæring i endoskopisk bruk av PDT og bare i avdelinger som har det nødvendige utstyret for slik behandling.

Spesielle pasientgrupper

Pediatriske pasienter

PhotoBarr er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Eldre pasienter (≥ 65 år gamle)

Det er unødvendig å foreta dosejustering med henblikk på alder.

Nedsatt nyrefunksjon

Påvirkningen av nedsatt nyrefunksjon på eksponering til porfimerenatrium er ikke undersøkt (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Påvirkningen av nedsatt leverfunksjon på eksponering til porfimerenatrium er ikke undersøkt (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre porfyriner eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Porfyri.

Alvorlig nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon.

Øsofagus eller gastriske varicer, øsofagussår > 1 cm i diameter.

Trakeoøsofagale eller bronkoøsofagale fistler.

Mistanke om erosjon i større blodkar på grunn av risiko for massiv, potensielt dødelig blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt og spesielt sikkerhet av PDT med PhotoBarr er ikke fastslått hos pasienter med kontraindikasjoner mot (eller som ikke kan få) øsofagusektomi. Fotodynamisk behandling med PhotoBarr er utelukkende utprøvd med pasienter som ikke har alvorlige medisinske tilstander, som for eksempel langtkommet hjertesvikt eller alvorlig lungesykdom som kan svekke muligheten for kirurgiske inngrep.

I kliniske studier er PhotoBarr bare undersøkt hos pasienter som tidligere ikke har vært behandlet med ablativ mukosal behandling. Sikkerhet og effekt hos pasienter hvor annen ablativ mukosal behandling ikke har ført frem, er ikke undersøkt.

Eldre

Pasienter eldre enn 75 år kan ha høyere risiko for respiratoriske bivirkninger som pleuraeffusjon og dyspné.

Lunge- eller hjertesykdom

Det skal utvises varsomhet ved behandling av pasienter med lunge- eller hjertesykdom eller med slik sykdom i anamnesen. Slike pasienter kan ha høyere risiko for utvikling av hjerte- eller lungerelaterte bivirkninger som arrytmier, angina pectoris, dyspné, hoste, pleuraeffusjon, halskatarr, atelektase og hendelser som dehydrering (se også pkt. 4.8).

Fotosensitivitet

Alle pasienter som får PhotoBarr vil være lysfølsomme og må utvise varsomhet slik at de unngår direkte sollys eller skarpt innelys (fra undersøkelseslamper, som tannlegelamper, lamper i operasjonssaler, uskjermede luspærer på nært hold, neonlys osv.) mot hud og øyne i minst 90 dager etter behandlingen. Enkelte pasienter kan forbli lysfølsomme i 90 dager eller mer.

I løpet av denne perioden bør pasienten utendørs bruke mørke solbriller med gjennomsnittlig transmittans for hvitt lys på <4 %. Fotosensitiviteten skyldes gjenværende fotoaktive stoffer som vil være til stede overalt i huden. Vanlig innendørs belysning er imidlertid gunstig fordi det gjenværende legemidlet gradvis vil inaktiveres gjennom en lysreaksjon. Derfor bør ikke pasientene oppholde seg i mørklagte rom i denne perioden og bør oppmuntres til å oppholde seg i vanlig innendørs belysning. Graden av fotosensitivitet vil variere på forskjellige deler av kroppen, avhengig av tidligere lyseksponering.

Før noe område av kroppen utsettes for direkte sollys eller skarpt innendørs lys, bør pasienten teste om det fremdeles er lysfølsomt. Et mindre hudområde kan utsettes for sollys i 10 minutter. Vevet rundt øynene kan være ekstra følsomt, og derfor anbefales det ikke at man tester fotosensitiviteten i ansiktet. Dersom det ikke oppstår fotosensitivitetsreaksjoner (erytem, ødem, blemmer) i løpet av 24 timer, kan pasienten lift etter litt gjenoppta sine vanlige utendørsaktiviteter, samtidig som det til å begynne med bør utvises varsomhet og gradvis tilvenning til sollyset. Dersom det forekommer fotosensitivitetsreaksjoner etter en test på et begrenset hudområde, bør pasienten fortsatt være forsiktig i enda 2 uker og deretter gjenta testen.

Hvis pasienten reiser til strøk med mer sol bør de teste graden av lysømfintlighet på nytt. Vanlige UV (ultrafiolette) solfilter hjelper ikke mot fotosensitivitetsreaksjoner fordi fotoaktivering forårsakes av synlig lys.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen farmakokinetiske- og sikkerhetsdata hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er tilgjengelig. Som følge av funn ved primær hepatisk/galle-eliminering av fotoaktive stoffer kan alvorlighetsgraden for fototoksiske reaksjoner og varigheten av perioden med fotosensitivitet hos pasienter med enhver grad av nedsatt leverfunksjon ha økt. PhotoBarr er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør få tydelig beskjed om at perioden som krever sikkerhetstiltak, som beskrevet nedenfor, kan være lengre enn 90 dager.

Okulær overfølsomhet

Pasienten bør tilrådes å oppsøke øyelege hvis de merker synsforandringer etter behandling med PhotoBarr PDT.

Overfølsomhet

Akutte overfølsomhetsreaksjoner som omfatter anafylakse er rapportert. I tilfelle av en allergisk reaksjon skal hensiktsmessige tiltak (standardbehandling) igangsettes og PDT-behandlingen skal ikke gjentas. Legemidlet bør bare administreres når relevant materiell og helsepersonell som er opplært i å vurdere og behandle anafylakse er tilgjengelig.

Ikke-kardiell brystsmerte

Pasientene kan klage over substernale brystmerter etter PDT-behandling på grunn av betennelsesreaksjoner i det behandlede området. Slike smerter kan være sterke nok til å berettigg kortvarig forskrivning av opiatanalgetika.

Øsofagusstenose

Profylaktisk bruk av kortikosteroider for å redusere strikturdannelse bør unngås under PDT. Det er vist at slik behandling ikke reduserer strikturdannelse, men kan forverre dette.

Ernæring hos pasienter

PhotoBarr PDT forårsaker ofte dysfagi, odynofagi, kvalme og oppkast. Derfor bør pasientene tilrådes å innta flytende føde de første dagene (opp til 4 uker) etter laserlysbehandlingen. Dersom det blir umulig å innta mat og/eller drikke og det forekommer gjentatte episoder av oppkast, bør pasienten tilrådes å komme tilbake til klinikken/sykehuset for om nødvendig å få intravenøs næring.

Brukes før eller etter strålebehandling

Hvis PDT skal brukes før eller etter strålebehandling, bør det settes av tilstrekkelig tid mellom behandlingene til at betennelsesreaksjonene etter første behandling går tilbake før neste behandling påbegynnes.

Tromboembolisme

Det kan være en økt risiko for tromboemboliske hendelser, særlig hos pasienter som har vært immobile over lang tid, etter større kirurgi og andre tromboemboliske risikofaktorer.

Oppfølgingsprosedyre

Data om langtidsvirkningen av PhotoBarr (ut over 2 år) er enda ikke tilgjengelige. Behandlende lege bør også være oppmerksom på risikoen for overvekst av plateepitel og faren for å overse cancer. Derfor bør adekvat og omfattende overvåking fortsette selv om det endoskopisk sees mulig partiell eller komplett restitusjon av normal platepitél mukosa. I kliniske studier med PhotoBarr ble det gjort oppfølgingsmonitorering hver tredje måned, eller hver sjette måned etter at fire påfølgende biopsiretultater ikke hadde vist høygradig dysplasi (se pkt. 5.1). Det bør tas hensyn til tilgjengelig retningslinjer for behandling og overvåking.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke foretatt formelle interaksjonsstudier med PhotoBarr for å undersøke farmakokinetiske interaksjoner med andre medisinske produkter.

En studie på farmakodynamiske interaksjoner har vist at kortikosteroider som gis før eller samtidig med PDT for å redusere strikturdannelse kan svekke behandlingssikkerheten.

Det er mulig at samtidig bruk av andre fotosensibiliserende midler (f.eks. tetracykliner, sulfonamider, fentiaziner, sulfonyleurea hypoglykemiske midler, tiaziddiuretika, griseofulvin og fluorokinoloner) kan øke fotosensitiviteten.

PhotoBarr PDT forårsaker direkte intracellulær skade ved at det settes i gang kjedereaksjoner som skader intracellulære membraner og mitokondrier. Vevsskader følger også av iskemi sekundært til vasokonstriksjon, blodplateaktivering, samt aggregering og koagulasjon. Forskning på dyr og i cellekulturer indikerer at mange aktive substanser kan påvirke effekten av PDT, enkelte mulige eksempler beskrives nedenfor. Det er ikke tilgjengelige data fra humanstudier som kan støtte eller motbevis disse mulighetene. Forbindelser som nøytraliserer reaktive oksygenforbindelser eller fanger opp frie radikaler, f.eks. dimetylsulfoksid, betakaroten, etanol, formiat og mannitol, kan forventes å minske aktiviteten av PDT. Prekliniske data indikerer også at vevsiskemi, allopurinol, kalsiumantagonister og enkelte prostaglandinsyntese-hemmere kan virke forstyrrende på PhotoBarr PDT. Legemidler som reduserer graden av koagulering, vasokonstriksjon eller blodplateaggregering, f.eks. tromboksan A₂-hemmere, kan redusere effekten av PDT.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke kliniske data vedrørende bruk av porfimerenatrium under graviditet. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/føtal utvikling, fødsel og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Porfimerenatrium skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig. Kvinner i fertil alder skal benytte sikker prevensjon før, under og i minst 90 dager etter behandlingen.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt porfimerenatrium skilles ut i brystmelk hos mennesker. Hos rotter går porfimerenatrium over i morsmelken. Amming må avsluttes før behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan være påkrevet å gi beroligende middel for å gjennomføre PDT-prosedyren, og følgelig må det utvises nødvendig aktsomhet. Pasienter må ikke kjøre bil eller bruke maskiner etter lysbehandlingen hvis de har fått beroligende middel for prosedyren.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Alle pasienter som får PhotoBarr blir lysømfintlige og må overholde forsiktighetsregler slik at de unngår sollys og skarpt innelys (se pkt. 4.4). I en åpen farmakokinetisk studie fikk alle de 24 friske frivillige deltagerne fotosensitivitetsreaksjoner, som typisk var representert ved erytematøst utslett og ødem, og ga milde eller moderate utslag. Fotosensitivitetsreaksjonene oppstod først og fremst i ansiktet, på hendene og i halsregionen, som er de hudområdene som er mest utsatte for utilsiktet solbestråling. Andre mindre vanlige hudmanifestasjoner ble rapportert på områder hvor det hadde forekommet fotosensitivitetsreaksjoner, som økt hårvekst, misfarging av huden, hudnoduli, rynker og hudskjørhet. Disse manifestasjonene kan tilskrives en tilstand av pseudoporfyri (temporær legemiddelindusert kutan porfyri). Hyppighet og art av fotosensitivitetsreaksjoner som ble rapportert i denne studien er ulik den dokumenterte insidens som har vært rapportert i tidligere kliniske studier på kreftpasienter (omkring 20%) eller den forekomst som har vært rapportert spontant i kommersiell bruk av PhotoBarr (< 20%). Det er mulig at forlenget eksponering for lys i sentre for kliniske studier eller utilsiktet eksponering for sollys etter at pasienten har avsluttet studien kan være årsak til den høye hyppigheten av lysfølsomhetsreaksjoner. De friske og relativt yngre deltagerne kan ha en aktiv livsstil sammenlignet med kreftpasientene, og dette kan være en medvirkende årsak til disse fotosensitivitetsreaksjonene.

I den kontrollerte kliniske studien av behandling BO med HGD, ble behandling med PhotoBarr PDT samt omeprazol (PDT + OM) hos en pasientgruppe sammenlignet med en gruppe behandlet bare med omeprazol (OM). 133 pasienter ble behandlet i gruppen som fikk både PDT og OM. De hyppigst rapporterte bivirkningene var fotosensitivitetsreaksjoner (69%), øsofagusstenose (40%), oppkast (32%), ikke hjerterelaterte brystmerter (20%), pyreksi (20%), dysfagi (19%), konstipasjon (13%), dehydrering (12%) og kvalme (11%). De fleste av disse rapporterte bivirkningene var milde til moderate.

b. Tabulert sammendrag av bivirkninger

Rapporterte bivirkninger er satt opp nedenfor i Tabell 5 etter organklasse og hyppighet. Hyppighet defineres som: svært vanlige (>1/10); vanlige (>1/100, <1/10); uvanlige (>1/1000, <1/100); ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5. Sammendrag av bivirkninger med porfimeronatrium

<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	
Uvanlige:	Bronkitt, neglesopp, sinusitt, hudinfeksjon
Ikke kjent	Lungebetennelse
<u>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</u>	
Uvanlige:	Basalcellekarsinom, lentigo
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	
Uvanlige:	Leukocytose
Ikke kjent:	Anemi
<u>Lidelser i immunsystemet</u>	
Ikke kjent:	Overfølsomhet

<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>	
<i>Svært vanlige:</i>	Dehydrering*
<i>Vanlige:</i>	Nedsatt appetitt, elektrolyttubalanse
<i>Uvanlige:</i>	Hypokalemi
<u>Psykiatriske lidelser</u>	
<i>Vanlige:</i>	Angst, søvnløshet
<i>Uvanlige:</i>	Rastløshet
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	
<i>Vanlige:</i>	Hodepine, parestesi, dysgeusi
<i>Uvanlige:</i>	Svimmelhet, hypestesi, skjelving
<u>Øyesykdommer</u>	
<i>Uvanlige:</i>	Irritasjon av øyet, ødem
<i>Ikke kjent:</i>	Grå stær
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>	
<i>Uvanlige:</i>	Døvhets, tinnitus, forverret tinnitus
<u>Hjertesykdommer</u>	
<i>Vanlige:</i>	Takykardi, brystmerter
<i>Uvanlige:</i>	Angina pectoris, atrieflimmer, atrieflutter, ubehag over brystet
<u>Karsykdommer</u>	
<i>Uvanlige:</i>	Hypertensjon, blødninger, hetetokter, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon.
<i>Ikke kjent:</i>	Embolisme, dyp venetrombose, flebitt
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, toraks og mediastinum</u>	
<i>Vanlige:</i>	Pleuraeffusjon, faryngitt, atelektase, dyspné
<i>Uvanlige:</i>	Kvelningsfølelser, anstrengelsesdyspné, hemoptyse, hypoksi, nesetetthet, aspirasjonspneumoni, hoste med ekspektorat, tungpustethet, tette luftveier, astmatisk pust
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	
<i>Svært vanlige:</i>	Øsofagusstenose*, oppkast*, dysfagi, forstoppelse, kvalme*
<i>Vanlige:</i>	Hikke, odynofagi, diaré, dyspepsi, øsofagussår, smerte i øvre mageregion*, magesmerter, hematemese, øsofagussmerter, ructus, melena (hematochezi), øsofaguslidelse, oppstøt av mat, abdominal rigiditet, øsofagusspasmer, øsofagitt.
<i>Uvanlige:</i>	Løs avføring, ulcerøs øsofagitt, ubehag i magen, abdominal distensjon, smerter i nedre mageregion, akkvirert pylorusstenose, sprukne lepper, kolitt, flatulens, gastritt, gastrointestinale blødninger, halitose, øsofagushemorragi, øsofagusperforasjon.
<i>Ikke kjent:</i>	Trakeoøsofagal fistel, gastrointestinal nekrose
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	
<i>Svært vanlige:</i>	Fotosensitivitetsreaksjoner
<i>Vanlige:</i>	Pruritus, utslett, skjør hud, misfarget hud, sår dannelse, eksfoliativ dermatitt, tørr hud, milia, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, arrdannelse, hyperpigmentering av huden, hudlesjoner, hudnoduli, urticaria
<i>Uvanlige:</i>	Kaldsvette, dermatitt, unormal hårvekst, økt tendens til blodutredelser, keloide arr, nattsvette, fotosensitivt utslett, makuløst utslett, skorpeutslett, skorper, arrsmerter, vitiligo.
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	
<i>Vanlige:</i>	Ryggsmerter, smerter i ekstremitetene
<i>Uvanlige:</i>	Leddkontraktur, redusert bevegelse i ledd, brystmerter relatert til muskel/skjelett, plantarfasciitt
<u>Sykdommer i nyre og urinveier:</u>	
<i>Uvanlige:</i>	Urinretensjon

<u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>	
Uvanlige:	Gynekomasti
<u>Medfødte og familiære og genetiske sykdommer</u>	
Uvanlige:	Pigmenterte føflekker
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	
Svært vanlige:	Pyreksi
Vanlige:	Rigor, tretthet
Uvanlige:	Varmefølelse, erytem ved injeksjonsstedet, slapphet, perifere ødemer, smerte, trykkødem, temperaturintoleranse, svakhetsfølelse
<u>Undersøkelser</u>	
Vanlige:	Vektreduksjon, økt kroppstemperatur
Uvanlige:	Redusert blodalbumin, økt kloridkonsentrasjon i blod, økt ureakonsentrasjon i blod, økt hematokrit, redusert hemoglobin, redusert oksygenmetning, redusert total protein
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>	
Vanlige:	Smerter etter prosedyren, avskraping
Uvanlige:	Blemmer, blødning etter prosedyren

* se avsnitt c

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Av de alvorlige bivirkningene (SAEs) i gruppen som ble behandlet med PhotoBarr PDT og OM, var 44 (23,1%) vurdert til å være relatert til behandlingen. De hyppigst behandlingsrelaterte alvorlige reaksjoner (SAR) var dehydrering (4 %), som ble rapportert hos 5 pasienter. Hoveddelen av SAR var gastrointestinale lidelser (8 %) som 11 pasienter hadde, spesifikk kvalme (3 % - 4 pasienter), oppkast (3 % - 4 pasienter) og smerter i øvre abdomen (2 % - 2) som to pasienter hadde.

De fleste tilfeller av behandlingsrelatert øsofagusstenose (som omfatter øsofagusforsnevring og øsofagusstriktur) som ble rapportert i gruppen behandlet med PhotoBarr PDT og OM ga milde eller moderate utslag (92%). All forekomst av strikturdannelse ble vurdert til å være relatert til behandlingen, av disse ble 1% vurdert som alvorlig.

Det ble observert en forekomst av øsofagusstrikturer på 12 % i løpet av første behandling. Forekomsten steg til 32 % etter en repetert behandling, særlig i områder hvor den andre behandlingen overlappet den første. Forekomsten var 10 % hos dem som fikk en tredje behandling. Størstedelen av disse ga milde til moderate utslag og kunne behandles ved 1-2 dilatasjoner. Åtte prosent var alvorlige og krevde flere (6 - >10) dilatasjoner. Dannelsen av øsofagusstenoser kan ikke minskes eller elimineres ved hjelp av steroider.

4.9 Overdose

PhotoBarr

Det er ingen informasjon om overdoser av PhotoBarr. Den anbefalte 2 mg/kg dosen ble, i stedet for en gang som anbefalt, gitt to ganger med to dagers mellomrom (10 pasienter) og tre ganger i løpet av to uker (1 pasient), uten at merkbare bivirkninger ble rapportert. Effekt av en overdose på varigheten av fotosensitivitet er ikke kjent. Laserbehandling bør ikke gis dersom det er administrert en overdose PhotoBarr. Hvis en overdosering skulle inntreffe, må pasienten beskytte øynene og huden mot direkte sollys eller skarpt innendørs lys i 90 dager. Etter dette tidsrommet bør pasienten teste seg for mulig gjenværende fotosensitivitet (se pkt. 4.4). Porfimerinatrium kan ikke dialyseres.

Laserlys

Lysdoser på to til tre ganger den anbefalte dosen har vært administrert til noen få pasienter med overflatiske endobronkiale svulster. En pasient fikk livstruende dyspné og de andre fikk ingen merkbare

komplikasjoner. Økt forekomst av symptomer og skade på normalt vev kan forventes etter en overdose av lys.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sensibiliseringsaktivator brukt i fotodynamisk / strålingsbehandling, ATC-kode: L01XD01

Virkningsmekanisme

Porfimerenatrium er en blanding av porfyrin-enheter som er lenket sammen i kjeder på to til åtte enheter. Porfimerenatriums cytotoxiske virkning er lys- og oksygenavhengig. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr er en tottrinns prosess. Det første trinnet er intravenøs injeksjon med PhotoBarr. Clearance fra forskjellige vev foregår over 40-72 timer, men tumorer, hud og organer i det retikuloendoteliale systemet (deriblant lever og milt) holder lengre på porfimerenatrium. Belysning av målområdet med laserlys med bølglengde på 630 nm er andre trinn i behandlingen. Selektivitet for tumor og dysplastisk vev i behandlingen kan gjøres tildels ved selektiv retensjon av porfimerenatrium, men hovedsakelig ved en selektiv tilførsel av lys. Celleskade forårsaket av porfimerenatrium PDT er en følge av at frie radikalreaksjoner settes i gang. Initiering av frie radikaler kan skje etter at porfimerenatrium absorberer lys og danner porfyrin i eksitert tilstand. Spinnoverføring fra porfimerenatrium til molekylært oksygen kan så generere singlet oksygen. Påfølgende frie radikalreaksjoner kan danne superoksid- og hydroksylradikaler. Tumorcelledød inntreffer også ved iskemisk nekrose sekundært til vaskulær okklusjon som synes å være delvis mediert gjennom frigjøring av tromboksan A₂. Laserbehandlingen induserer en fotokjemisk, ikke en termisk, effekt. Den nekrotiske reaksjonen og den assosierte inflammatoriske respons utvikles over flere dager.

Klinisk effekt

I en kontrollert klinisk utprøving ble en PhotoBarr PDT + OM (omeprazol) pasientgruppe (n=183) sammenlignet med en gruppe pasienter som bare fikk OM (n=70). Pasienter som kunne delta i denne studien skulle ha biopsiverifisert HGD i Barretts øsofagus (BO). Pasienter ble utelukket fra studien dersom de hadde invasiv øsofaguskreft, dersom de tidligere hadde hatt annen kreft enn ikke-melanom hudkreft, eller dersom de tidligere hadde fått PDT til øsofagus. Andre eksklusjonskriterier var pasienter der omeprazolbehandling var kontraindisert.

Pasienter som ble randomisert til behandling med PDT fikk PhotoBarr i en dose på 2 mg/kg kroppsvekt som langsom intravenøs injeksjon over 3 til 5 minutter. En eller 2 laserlysbehandlinger ble gitt etter injeksjon av PhotoBarr. Den første laserlysomgangen fant sted 40-50 timer etter injeksjon, og en ny omgang, dersom det var indisert, fant sted 96-120 timer etter injeksjon. Samtidig administrasjon av omeprazol (20 mg BID) begynte minst 2 dager før injeksjon med PhotoBarr. Pasienter som var randomisert til gruppen som bare fikk OM, fikk omeprazol 20 mg oralt BID så lenge studien varte.

Pasienter ble fulgt opp hver 3. måned, inntil 4 påfølgende, kvartalsvise oppfølgingsbiopsier ved endoskopi hadde vist negative resultater for HGD, og deretter hvert halvår, til siste inkluderte pasient hadde gjennomgått minst 24 måneders oppfølging med evaluering etter randomisering.

PhotoBarr PDT + OM var effektiv til eliminering av HGD hos pasienter med BO. Ved den endelige analysen, som ble utført etter minst 24 måneders oppfølging, viste en statistisk signifikant prosentandel av pasientene (77 %) i PhotoBarr PDT + OM-gruppen fullstendig HGD-ablasjon, sammenlignet med 39 % av pasientene i gruppen som bare fikk OM (p<0,0001). Femtito prosent av pasientene i PDT + OM-gruppen viste normalt plate-epitel i cellene, mens 59 % hadde fravær av dysplasi sammenlignet med henholdsvis 7 % og 14 % i gruppen som bare fikk OM (p<0,0001). Disse resultatene bekrefter de som ble observert etter minimum 6 måneder oppfølging som viste HGD ablasjon hos 72 % av pasientene i PhotoBarr PDT + OM-gruppen sammenlignet med 31 % i gruppen som bare fikk OM. Førtien prosent av pasientene viste normalt plate-epitel i cellene, og 49 % hadde fravær av dysplasi.

Ved slutten av minimumsoppfølgingen på to år, hadde 13 % i PhotoBarr PDT + OM-gruppen progrediert til kreft sammenlignet med 28 % i gruppen som bare fikk OM i intent-to-treat populasjonen. Andelen av pasienter som progredierte til kreft i PhotoBarr PDT + OM-gruppen var statistisk lavere enn i gruppen som bare fikk OM ($p=0,0060$). Overlevelseskurven indikerer at ved slutten av hele oppfølgingsperioden, hadde pasientene i PhotoBarr PDT + OM-gruppen en 83 % sjanse til å være tumorfrie, sammenlignet med 53 % sjanse for pasienter i gruppen som bare fikk OM. Sammenligning mellom overlevelseskurven til de to behandlingsarmene ved hjelp av "log rank"-testen viste en statistisk signifikant forskjell mellom kurvene i de to gruppene i ITT-populasjonen ($p=0,0014$), noe som indikerer en signifikant forsinket progresjon til kreft.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til porfimernatrium har blitt studert i 12 pasienter med endobronkial kreft og 23 friske frivillige (11 menn og 12 kvinner), som fikk 2 mg/kg porfimernatrium som langsom intravenøs injeksjon. Plasmaprøver ble tatt opp til 56 dager (pasienter) eller 36 dager (frivillige) etter injeksjonen.

I pasientene var snittet av høyeste plasmakonsentrasjon (C_{max}) 79,6 µg/ml (CV 61 %, spredning 39-222), mens den i frivillige C_{max} 40 µg/ml mens AUC_{inf} var 2400 µg/h/ml.

Distribusjon

In vitro binding av porfimernatrium til humant serumprotein er omkring 90 %, og uavhengig av konsentrasjonen mellom 20 og 100 µg/ml.

Eliminering

Porfimernatrium utskilles sakte fra kroppen, med en gjennomsnittlig CL_T på 0,859 ml/h/kg (CV 53%) i pasienter. Nedbrytingen i serum var bi-eksponentiell, med en langsom distribusjonsfase og en svært lang eliminasjonsfase som begynte ca. 24 timer etter injeksjon. Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) var 21,5 dager (CV 26 %, spredning 264-672) i pasienter og 17 dager i frivillige.

Spesielle populasjoner

Påvirkningen av nedsatt nyre- og leverfunksjon på eksponering til porfimernatrium er ikke undersøkt (se pkt. 4.3 og 4.4)

Farmakokinetiske parametre var ikke kjønnsavhengige med unntak av t_{max} , som var ca. 1,5 timer hos kvinner og 0,17 timer hos menn. På tidspunktet for tiltenkt fotoaktivering 40-50 timer etter injeksjon, var de farmakokinetiske profilene på porfimernatrium hos menn og kvinner svært like.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Porfimernatrium var ikke mutagent i standardtester for gentoksisitet i fravær av lys. Ved lysaktivering var porfimernatrium mutagent i enkelte *in-vitro* tester.

Reproduksjonstoksiske studier ga ikke tilstrekkelig informasjon til å bekrefte sikkerhet ved bruk av porfimernatrium under graviditet, da det ikke ble benyttet lysaktivering. I disse studiene forekom det bare føtotoksisitet, men ikke teratogenitet, hos rotter og kaniner ved undersøkte intravenøse doser (høyere enn eller lik 4 mg/kg) og ved frekvens (daglig) høyere enn klinisk dosering.

Prekliniske studier indikerer at utskillelse av porfimernatrium-komponenter hovedsakelig skjer via avføring.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under punkt 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pulver: 3 år.

Etter rekonstitusjon: skal brukes umiddelbart (innen 3 timer).

Etter at PhotoBarr er ferdigblandet, må det brukes umiddelbart (innen 3 timer) og beskyttes mot lys. Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har vært vist i 3 timer ved 23 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke PhotoBarr etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter Utløpsdato.

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 mg pulver i et hetteglass (glass type I, 7 ml kapasitet) med grå butylgummipropp.
Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for rekonstitusjon

PhotoBarr hetteglass skal rekonstitueres med 6,6 ml of 5 % glukoseløsning til intravenøs infusjon, som gir en endelig porfimernatrium konsentrasjon på 2,5 mg/ml i løsningen som injiseres.

Ikke bruk annen oppløsningsvæske. Ikke bland PhotoBarr med andre legemidler i samme oppløsning.

Tilstrekkelig mange hetteglass med PhotoBarr skal rekonstitueres slik at pasienten får en dose på 2 mg/kg. Til de fleste pasienter (inntil 75 kg) er to hetteglass med PhotoBarr 75 mg tilstrekkelig. Et 15 mg hetteglass med PhotoBarr vil trenge for hver ytterligere 7,5 kg kroppsvekt.

Søl og destruksjon

Sølt ut PhotoBarr må tørkes opp med en fuktig klut. Kontakt med hud og øye må unngås på grunn av potensialet for fotosensitive reaksjoner ved lyseksponering; det anbefales å bruke gummihandsker og øyevern.

PhotoBarr er kun til engangsbruk og ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Utsiktet eksponering

PhotoBarr er hverken en primær øyeirritant eller en primær hudirritant. Imidlertid kan PhotoBarr være en øye- og/eller hudirritant under sterkt lys, på grunn av sitt potensiale for å inducere fotosensitivitet. Det er viktig å unngå kontakt med øyne og hud under forberedelse og/eller administrering. I likhet med ved terapeutisk overdose, må en utilsiktet eksponert person beskyttes mot sterkt lys.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/272/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. mars 2004

Dato for siste fornyelse: 4. mars 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet finnes på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret
<http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

PhotoBarr 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 75 mg porfimernatrium. Etter rekonstitusjon inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg porfimernatrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Mørk rødt til rødbrunt lyofilisert pulver eller kake.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fotodynamisk behandling (PDT) med PhotoBarr er indisert for ablasjon av høygradig dysplasi (HGD) hos pasienter med Barretts øsofagus (BO).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Fotodynamisk behandling med PhotoBarr bør bare gjennomføres av, eller under oppsyn av, lege med erfaring fra endoskopiske laserprosedyrer. Legemidlet bør bare administreres når relevant materiell og helsepersonell som er opplært i å vurdere og behandle anafylakse er tilgjengelig.

Dosering

Anbefalt dose av PhotoBarr er 2 mg/kg kroppsvekt.

Rekonstituert PhotoBarr oppløsning (ml) = $\frac{\text{Pasientens vekt (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}}$ = 0,8 x pasientens vekt

Etter rekonstitusjon er PhotoBarr en mørk rød til rødbrun, ugjennomsiktig oppløsning.

Bare en oppløsning uten partikler og uten synbare tegn på forringelse må brukes.

Fotodynamisk behandling med PhotoBarr er en to-trinns prosess som krever administrering av både legemiddel og lys. Slik består en kur med PDT av en injeksjon samt en eller to belysningssesjoner.

Ved vedvarende HGD kan det gis ytterligere kurer (opp til maksimalt tre kurer, med intervall på minst 90 dager) for å øke responsraten. Dette må avveies mot økt forekomst av strikturdannelse (se pkt 4.8 og 5.1). Administrering av PhotoBarr

Risiko for progrediering til kreft var relatert til antall administrerte PDT-kurer. Pasienter som fikk én kur med PDT hadde høyere risiko for progresjon til kreft enn pasienter som fikk to eller tre kurer med PDT (50 % vs. henholdsvis 39 % og 11 %).

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om rekonstitusjon før administrasjon, se pkt. 6.6

Legen må være opplært i bruken av PDT. Det første trinnet av PDT er langsom intravenøs injeksjon med PhotoBarr. Andre trinn i behandlingen er belysning med laserlys 40-50 timer etter injeksjonen med PhotoBarr. Pasientene kan i tillegg gis en laserlys tilførsel 96-120 timer etter administreringen.

PhotoBarr skal gis som en enkel langsom intravenøs injeksjon i løpet av 3 til 5 minutter med 2 mg/kg kroppsvekt. Ved utilsiktet paravenøs injeksjon kan paravenøst vev skades. Derfor skal varsomhet utvises så ekstravasal injeksjon unngås. Dersom ekstravasal injeksjon oppstår bør det aktuelle området beskyttes mot lys i minst 90 dager. Det finnes ingen kjent fordel av å injisere en annen substans på ekstravasjonsstedet.

Omkring 40-50 timer etter administrasjon av PhotoBarr skal belysningen gjøres med en fiberoptisk diffusor som går gjennom en sentralkanal i en sentreringsballong. Hvilken kombinasjon av fiberoptikk og ballongdiffusor som velges avhenger av lengden på den delen av øsofagus som skal behandles (Tabell 1).

Tabell 1. Kombinasjon av fiberoptikk og ballong^a

Lengden på behandlet Barretts øsofagus (cm)	Størrelse på den optiske diffusor (cm)	Størrelse på ballongvinduet (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Når det er mulig bør det området av BO som velges til behandling omfatte normalt vev i noen få millimeter proksimalt og distalt.

Lysdoser

Fotoaktiveringen reguleres av den totale mengde lys som avgis. Målet er å eksponere og behandle alle områder med HGD samt Barretts øsofagus i hele sin lengde. Lysdosen som administreres er 130 Joules pr. cm av diffusorlengde når det benyttes en ballong til sentrering. På grunnlag av prekliniske studier vil akseptabel lysintensitet for ballong/diffusor kombinasjonen variere fra 175-270 mW pr. cm av diffusorens lengde.

Følgende dosimetriske ligning gjelder for beregning av lysdosen for alle fiberoptiske diffusorer:

$$\text{Lysdosen (J/cm)} = \frac{\text{diffusorens effekt (W)} \times \text{behandlingstid (sek)}}{\text{Diffusorens lengde (cm)}}$$

Tabell 2 viser innstillingene som bør brukes for å avgi dosen på kortest mulig tid (lysintensitet på 270 mW/cm). Et annet alternativ (lysintensitet på 200 mW/cm) er også tatt med for å kunne tilpasse lasere med total lyskapasitet som ikke overstiger 2,5 W.

Tabell 2. Fiberoptisk effekt og behandlingstid som er påkrevet for å tilføre 130 J/cm diffusorlengde ved bruk av sentreringsballongen

Størrelse på ballongvinduet (cm)	Diffusorens lengde (cm)	Lysintensitet (mW/cm)	Påkrevet effekt fra diffusor ^a (W)	Behandlingstid (sek)	Behandlings tid (min:sek)
3	5	270	1.35	480	8:00
5	7	270	1.90	480	8:00
		200	1.40	650	10:50
7	9	270	2.44	480	8:00
		200	1.80	650	10:50

^a Målt ved å senke diffusoren ned i kyvetten i wattmeteret og deretter øke lasereffekten langsomt. Merk: Det skal ikke være nødvendig med mer enn 1,5 ganger den beregnede diffuseffekten fra laseren. Dersom det er nødvendig med høyere effekt bør systemet kontrolleres.

Korte ($\leq 2,5$ cm) fiberoptiske diffusorer skal benyttes for å forbehandle noder med 50 J/cm diffusorlengde før den regulære ballongbehandlingen i første belysningen eller til gjentatt behandling av områder som ble "hoppet over" i første belysnings sesjon. Til denne behandlingen brukes det fiberoptisk diffusor uten ballong, og det bør benyttes lysintensitet på 400 mW/cm. Tabell 3 viser passende fiberoptiskeffekter og behandlingstider ved en lysintensitet på 400 mW/cm.

Tabell 3. Korte fiberoptiske diffusorer som skal benyttes uten sentreringsballong for å tilføre 50 J/cm diffusorlengde ved en lysintensitet på 400 mW/cm

Diffusorens lengde (cm)	Påkrevet effekt fra diffusor ^a (W)	Behandlingstid (sek)	Behandlingstid (min:sek)
1.0	0.4	125	2:05
1.5	0.6	125	2:05
2.0	0.8	125	2:05
2.5	1.0	125	2:05

^a Målt ved å senke diffusoren ned i kyvetten i wattmeteret og deretter øke lasereffekten langsomt. Merk: Det skal ikke være nødvendig med mer enn 1,5 ganger den beregnede diffuseffekten fra laseren. Dersom det er nødvendig med høyere effekt bør systemet kontrolleres.

Første belysning

En lengde på høyst 7 cm Barretts mukosa kan behandles i første belysningsomgang ved hjelp av en sentreringsballong og fiberoptisk diffusor av passende størrelse (tabell 1). Når det er mulig bør området som velges til behandling i den første belysningsomgangen omfatte alle felt som er rammet av HGD. Når det er mulig bør også BO feltet som velges til de første belysningene omfatte normalt vev i noen få millimeter proksimalt og distalt. Noduli skal forbehandles ved lysdoser på 50 J/cm av diffusorlengde med en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor som plasseres direkte mot nodulene etterfulgt av standard ballongbelysning som beskrevet ovenfor.

Gjentatt belysning

Laserbelysning kan gjentas mot et felt som tidligere er behandlet men som har et område som er "hoppet over" (dvs. et område hvor det ikke er tilstrekkelig mukøs respons). Det skal da benyttes en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor med lysintensitet på 50 J/cm diffusorlengde (se Tabell 3). Behandlingsregimet er oppsummert i Tabell 4. Pasienter med BO > 7 cm bør få det gjenværende ubehandlede området med Barrets epitel behandlet med en ny PDT-kur etter minst 90 dager.

Tabell 4. Høygradig dysplasi i Barretts øsofagus med størrelse < 7 cm

Prosedyre	Dag i studien	Apparat til belysning	Behandlingsformål
Injeksjon av PhotoBarr	Dag 1	Ikke aktuelt	Opptak av virkestoff
Belysning med laserlys	Dag 3 ^a	3, 5 eller 7 cm ballong (130 J/cm)	Fotoaktivering
Belysning med laserlys	Dag 5	Kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor (50 J/cm)	Bare behandling av områder som er "hoppet over"

^a Adskilte noder skal tilføres initiell belysning på 50 J/cm (ved bruk av kort diffusor) før ballongbelysning.

Pasientene kan gis en ny kur PDT minst 90 dager etter initiell terapi; det bør gis opp til 3 kurer PDT (hver injeksjon med et intervall på minst 90 dager) til et felt som tidligere er behandlet og som fremdeles har HGD eller til et nytt felt dersom det opprinnelige felt med Barretts sår var >7 cm i lengde. Både gjenværende og nye felter kan behandles i samme belyningsomgang(er) dersom den samlede lengden som behandles med ballong/diffusorkombinasjonen ikke overstiger 7 cm. Dersom et tidligere behandlet felt av øsofagus ikke er tilstrekkelig tilhelet og/eller histologisk vurdering av biopsier ikke er avklart, kan den påfølgende kuren med PDT utsettes i ytterligere 1-2 måneder.

Det er avgjørende å påse at PhotoBarr og belysning doseres nøyaktig, siden feilkalkulering av legemiddel- eller belyningsdosen kan gi en behandling som er mindre effektiv eller skadelig for pasienten. Fotodynamisk behandling med PhotoBarr bør gjøres av leger som har opplæring i endoskopisk bruk av PDT og bare i avdelinger som har det nødvendige utstyret for slik behandling.

Spesielle pasientgrupper

Pediatriske pasienter

PhotoBarr er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Eldre pasienter (≥ 65 år gamle)

Det er unødvendig å foreta dosejustering med henblikk på alder.

Nedsatt nyrefunksjon

Innflytelsen av nedsatt nyrefunksjon på eksponering til porfimer natrium er ikke undersøkt. (se seksjon 4.3)

Nedsatt leverfunksjon

Påvirkningen på nedsatt leverfunksjon på eksponering til porfimer natrium er ikke undersøkt (se seksjon 4.3 og 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre porfyrimer eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Porfyri.

Alvorlig nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon.

Øsofagus eller gastriske varicer, øsofagussår >1 cm i diameter.

Trakeoøsofagale eller bronkoøsofagale fistler.

Mistanke om erosjon i større blodkar på grunn av risiko for massiv, potensielt dødelig blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt og spesielt sikkerhet av PDT med PhotoBarr er ikke fastslått hos pasienter med kontraindikasjoner mot (eller som ikke kan få) øsofagusektomi. Fotodynamisk behandling med PhotoBarr er utelukkende utprøvd med pasienter som ikke har alvorlige medisinske tilstander, som for eksempel langt kommet hjertesvikt eller alvorlig lungesykdom som kan svekke muligheten for kirurgiske inngrep.

I kliniske studier er PhotoBarr bare undersøkt hos pasienter som tidligere ikke har vært behandlet med ablativ mukosal behandling. Sikkerhet og effekt hos pasienter hvor annen ablativ mukosal behandling ikke har ført frem, er ikke undersøkt.

Eldre

Pasienter eldre enn 75 år kan ha høyere risiko for respiratoriske bivirkninger som pleuraeffusjon og dyspné

Lunge- eller hjertesykdom

Det skal utvises varsomhet ved behandling av pasienter med lunge- eller hjertesykdom eller med slik sykdom i anamnesen. Slike pasienter kan ha høyere risiko for utvikling av hjerte- eller lungerelaterte bivirkninger som arrytmier, angina pectoris, dyspné, hoste, pleuraeffusjon, halskatarr, atelektase og hendelser som dehydrering (se også pkt. 4.8).

Fotosensitivitet

Alle pasienter som får PhotoBarr vil være lysfølsomme og må utvise varsomhet slik at de unngår direkte sollys eller skarpt innelys (fra undersøkelseslamper, som tannlegelamper, lamper i operasjonssaler, uskjermede lyspærer på nært hold, neonlys osv.) mot hud og øyne i minst 90 dager etter behandlingen. Enkelte pasienter kan forbli lysfølsomme i 90 dager eller mer.

I løpet av denne perioden bør pasienten utendørs bruke mørke solbriller med gjennomsnittlig transmittans for hvitt lys på <4%. Fotosensitiviteten skyldes gjenværende fotoaktive stoffer som vil være til stede overalt i huden. Vanlig innendørs belysning er imidlertid gunstig fordi det gjenværende legemidlet gradvis vil inaktiveres gjennom en lysreaksjon. Derfor bør ikke pasientene oppholde seg i mørklagte rom i denne perioden og bør oppmuntres til å oppholde seg i vanlig innendørs belysning. Graden av fotosensitivitet vil variere på forskjellige deler av kroppen, avhengig av tidligere lyseksposering. Før noe område av kroppen utsettes for direkte sollys eller skarpt innendørs lys, bør pasienten teste om det fremdeles er lysfølsomt. Et mindre hudområde kan utsettes for sollys i 10 minutter. Vevet rundt øynene kan være ekstra følsomt, og derfor anbefales det ikke at man tester fotosensitiviteten i ansiktet. Dersom det ikke oppstår fotosensitivitetsreaksjoner (erytem, ødem, blemmer) i løpet av 24 timer, kan pasienten litt etter litt gjenoppta sine vanlige utendørsaktiviteter, samtidig som det til å begynne med bør utvises varsomhet og gradvis tilvenning til sollyset. Dersom det forekommer fotosensitivitetsreaksjoner etter en test på et begrenset hudområde, bør pasienten fortsatt være forsiktig i enda 2 uker og deretter gjenta testen. Hvis pasienten reiser til strøk med mer sol bør de teste graden av lysømfintlighet på nytt. Vanlige UV (ultrafiolette) solfilter hjelper ikke mot fotosensitivitetsreaksjoner fordi fotoaktivering forårsakes av synlig lys.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen farmakokinetiske- og sikkerhetsdata hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er tilgjengelig. Som følge av funn ved primær hepatisk/galle-eliminering av fotoaktive stoffer kan alvorlighetsgraden for fototoksiske reaksjoner og varigheten av perioden med fotosensitivitet hos pasienter med enhver grad av nedsatt leverfunksjon ha økt. PhotoBarr er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør få tydelig beskjed om at perioden som krever sikkerhetstiltak, som beskrevet nedenfor, kan være lengre enn 90 dager.

Okulær overfølsomhet

Pasienten bør tilrådes å oppsøke øyelege hvis de merker synsforandringer etter behandling med PhotoBarr PDT.

Overfølsomhet

Akutte overfølsomhetsreaksjoner som omfatter anafylakse er rapportert. I tilfelle av en allergisk reaksjon skal hensiktsmessige tiltak (standardbehandling) igangsettes og PDT-behandlingen skal ikke gjentas. Legemidlet bør bare administreres når relevant materiell og helsepersonell som er opplært i å vurdere og behandle anafylakse er tilgjengelig.

Ikke-kardiell brystsmerte

Pasientene kan klage over substernale brystmerter etter PDT-behandling på grunn av betennelsesreaksjoner i det behandlede området. Slike smerter kan være sterke nok til å berettigg kortvarig forskrivning av opiatanalgetika.

Øsofagusstenose

Profylaktisk bruk av kortikosteroider for å redusere strikturdannelse bør unngås under PDT. Det er vist at slik behandling ikke reduserer strikturdannelse, men kan forverre dette.

Ernæring hos pasienter

PhotoBarr PDT forårsaker ofte dysfagi, odynofagi, kvalme og oppkast. Derfor bør pasientene tilrådes å innta flytende føde de første dagene (opp til 4 uker) etter laserlysbehandlingen. Dersom det blir umulig å innta mat og/eller drikke og det forekommer gjentatte episoder av oppkast, bør pasienten tilrådes å komme tilbake til klinikken/sykehuset for om nødvendig å få intravenøs næring.

Brukes før eller etter strålebehandling

Hvis PDT skal brukes før eller etter strålebehandling, bør det settes av tilstrekkelig tid mellom behandlingene til at betennelsesreaksjonene etter første behandling går tilbake før neste behandling påbegynnes.

Tromboembolisme

Det kan være en økt risiko for tromboemboliske hendelser, særlig hos pasienter som har vært immobile over lang tid, etter større kirurgi og andre tromboemboliske risikofaktorer.

Oppfølgingsprosedyre

Data om langtidsvirkningen av PhotoBarr (ut over 2 år) er enda ikke tilgjengelige. Behandlende lege bør også være oppmerksom på risikoen for overvekst av plateepitel og faren for å overse cancer.

Derfor bør adekvat og omfattende overvåking fortsette selv om det endoskopisk sees mulig partiell eller komplett restitusjon av normal platepitelmukosa.

I kliniske studier med PhotoBarr ble det gjort oppfølgingsmonitorering hver tredje måned, eller hver sjette måned etter at fire påfølgende biopsiretater ikke hadde vist høygradig dysplasi (se pkt. 5.1). Det bør tas hensyn til tilgjengelig retningslinjer for behandling og overvåking.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke foretatt formelle interaksjonsstudier med PhotoBarr for å undersøke farmakokinetiske produktinteraksjoner med andre medisinske produkter.

En studie på farmakodynamiske interaksjoner har vist at kortikosteroider som gis før eller samtidig med PDT for å redusere strikturdannelse kan svekke behandlingssikkerheten.

Det er mulig at samtidig bruk av andre fotosensibiliserende midler (f.eks. tetracykliner, sulfonamider, fentiaziner, sulfonyleurea hypoglykemiske midler, tiaziddiuretika, griseofulvin og fluorokinoloner) kan øke fotosensitiviteten.

PhotoBarr PDT forårsaker direkte intracellulær skade ved at det settes i gang kjedereaksjoner som skader intracellulære membraner og mitokondrier. Vevsskader følger også av iskemi sekundært til vasokonstriksjon, blodplateaktivering, samt aggregering og koagulasjon. Forskning på dyr og i cellekulturer indikerer at mange aktive substanser kan påvirke effekten av PDT, enkelte mulige eksempler beskrives nedenfor. Det er ikke tilgjengelige data fra humanstudier som kan støtte eller motbevise disse mulighetene.

Forbindelser som nøytraliserer reaktive oksygenforbindelser eller fanger opp frie radikaler, f.eks. dimetylsulfoksid, betakaroten, etanol, formiat og mannitol, kan forventes å minske aktiviteten av PDT. Prekliniske data indikerer også at vevsiskemi, allopurinol, kalsiumantagonister og enkelte prostaglandinsyntese-hemmere kan virke forstyrrende på PhotoBarr PDT. Legemidler som reduserer graden av koagulering, vasokonstriksjon eller blodplateaggregering, f.eks. tromboksan A₂-hemmere, kan redusere effekten av PDT.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke kliniske data vedrørende bruk av porfimeronatrium under graviditet. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/føtal utvikling, fødsel og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Porfimeronatrium skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Kvinner i fertil alder skal benytte sikker prevensjon før, under og i minst 90 dager etter behandlingen.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt porfimeronatrium skilles ut i brystmelk hos mennesker. Hos rotter går porfimeronatrium over i morsmelken. Amming må avsluttes før behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det kan være påkrevet å gi beroligende middel for å gjennomføre PDT-prosedyren, og følgelig må det utvises nødvendig aktsomhet. Pasienter må ikke kjøre bil eller bruke maskiner etter lysbehandlingen hvis de har fått beroligende middel for prosedyren.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Alle pasienter som får PhotoBarr blir lysømfintlige og må overholde forsiktighetsregler slik at de unngår sollys og skarpt innelys (se pkt. 4.4). I en åpen farmakokinetisk studie fikk alle de 24 friske frivillige deltagerne fotosensitivitetsreaksjoner, som typisk var representert ved erytematøst utslett og ødem, og ga milde eller moderate utslag. Fotosensitivitetsreaksjonene oppstod først og fremst i ansiktet, på hendene og i halsregionen, som er de hudområdene som er mest utsatte for utilsiktet solbestråling. Andre mindre vanlige hudmanifestasjoner ble rapportert på områder hvor det hadde forekommet fotosensitivitetsreaksjoner, som økt hårvekst, misfarging av huden, hudnoduli, rynker og hudskjørhet. Disse manifestasjonene kan tilskrives en tilstand av pseudoporfyri (temporær legemiddelindusert kutan porfyri). Hyppighet og art av fotosensitivitetsreaksjoner som ble rapportert i denne studien er ulik den dokumenterte insidens som har vært rapportert i tidligere kliniske studier på kreftpasienter (omkring 20%) eller den forekomst som har vært rapportert spontant i kommersiell bruk av PhotoBarr (< 20%). Det er mulig at forlenget eksponering for lys i sentre for kliniske studier eller utilsiktet eksponering for sollys etter at pasienten har avsluttet studien kan være årsak til den høye hyppigheten av lysfølsomhetsreaksjoner. De friske og relativt yngre deltagerne kan ha en aktiv livsstil sammenlignet med kreftpasientene, og dette kan være en medvirkende årsak til disse fotosensitivitetsreaksjonene.

I den kontrollerte kliniske studien av behandling BO med HGD, ble behandling med PhotoBarr PDT samt omeprazol (PDT + OM) hos en pasientgruppe sammenlignet med en gruppe behandlet bare med omeprazol (OM). 133 pasienter ble behandlet i gruppen som fikk både PDT og OM. De hyppigst rapporterte bivirkningene var fotosensitivitetsreaksjoner (69%), øsofagusstenose (40%), oppkast (32%), ikke hjerterelaterte brystmerter (20%), pyreksi (20%), dysfagi (19%), konstipasjon (13%), dehydrering (12%) og kvalme (11%). De fleste av disse rapporterte bivirkningene var milde til moderate.

b. Tabulert sammendrag av bivirkninger

Rapporterte bivirkninger er satt opp nedenfor i Tabell 5 etter organklasse og hyppighet. Hyppighet defineres som: svært vanlige (>1/10); vanlige (>1/100, <1/10); uvanlige (>1/1000, <1/100); ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5. Sammendrag av bivirkninger med porfimeronatrium

<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	
Uvanlige:	Bronkitt, neglesopp, sinusitt, hudinfeksjon
Ikke kjent:	Lungebetennelse
<u>Godartede, ondartede og uspesifiserte neoplasmer (inkludert cyster og polypper)</u>	
Uvanlige:	Basalcellekarsinom, lentigo
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	
Uvanlige:	Leukocytose
Ikke kjent:	Anemi
<u>Lidelser i immunsystemet</u>	
Ikke kjent:	Overfølsomhet
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>	
Svært vanlige:	Dehydrering*
Vanlige:	Nedsatt appetitt, elektrolyttubalanse
Uvanlige:	Hypokalemi
<u>Psykiatriske lidelser</u>	
Vanlige:	Angst, søvnløshet
Uvanlige:	Rastløshet
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	
Vanlige:	Hodepine, parestesi, dysgeusi
Uvanlige:	Svimmelhet, hypestesi, skjelving
<u>Øyesykdommer</u>	
Uvanlige:	Irritasjon av øyet, ødem
Ikke kjent:	Grå stær
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>	
Uvanlige:	Døvhets, tinnitus, forverret tinnitus
<u>Hjertesykdommer</u>	
Vanlige:	Takykardi, brystmerter
Uvanlige:	Angina pectoris, atrieflimmer, atrieflutter, ubehag over brystet
<u>Karsykdommer</u>	
Uvanlige:	Hypertensjon, blødninger, hetetokter, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon.
Ikke kjent:	Embolisme, dyp venetrombose, flebitt
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, toraks og mediastinum</u>	
Vanlige:	Pleuraeffusjon, faryngitt, atelektase, dyspné
Uvanlige:	Kvelningsfølelser, anstrengelsesdyspné, hemoptyse, hypoksi, nesetetthet, aspirasjonspneumoni, hoste med ekspektorat, tungpustethet, tette luftveier, astmatisk pust
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	
Svært vanlige:	Øsofagusstenose*, oppkast*, dysfagi, forstoppelse, kvalme*
Vanlige:	Hikke, odynofagi, diarré, dyspepsi, øsofagussår, smerte i øvre mageregion*, magesmerter, hematemese, øsofagussmerter, ructus, melena (hematochezi), øsofaguslidelser, oppstøt av mat, abdominal rigiditet, øsofagusspasmer, øsofagitt.
Uvanlige:	Løs avføring, ulcerøs øsofagitt, ubehag i magen, abdominal distensjon, smerter i nedre mageregion, akkvirert pylorusstenose, sprukne lepper, kolitt, flatulens, gastritt, gastrointestinale blødninger, halitose, øsofagushemorragi, øsofagusperforasjon.
Ikke kjent:	Trakeoøsofagal fistel, gastrointestinal nekrose
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	
Svært vanlige:	Fotosensitivitetsreaksjoner

<i>Vanlige:</i>	Pruritus, utslett, skjør hud, misfarget hud, sårdannelse, eksfoliativ dermatitt, tørr hud, milia, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, arrdannelse, hyperpigmentering av huden, hudlesjoner, hudnoduli, urticaria
<i>Uvanlige:</i>	Kaldsvette, dermatitt, unormal hårvekst, økt tendens til blodutredelser, keloide arr, nattsvette, fotosensitivt utslett, makuløst utslett, skorpeutslett, skorper, arrsmerter, vitiligo.
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	
<i>Vanlige:</i>	Ryggsmerter, smerter i ekstremitetene
<i>Uvanlige:</i>	Leddkontraktur, redusert bevegelse i ledd, brystsmerter relatert til muskel/skjelett, plantarfasciitt
<u>Sykdommer i nyre og urinveier:</u>	
<i>Uvanlige:</i>	Urinretensjon
<u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>	
<i>Uvanlige:</i>	Gynekomasti
<u>Medfødte og familiære og genetiske sykdommer</u>	
<i>Uvanlige:</i>	Pigmenterte føflekker
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	
<i>Svært vanlige:</i>	Pyreksi
<i>Vanlige:</i>	Rigor, tretthet
<i>Uvanlige:</i>	Varmefølelse, erytem ved injeksjonsstedet, slapphet, perifere ødemer, smerte, trykkødem, temperaturintoleranse, svakhetsfølelse
<u>Undersøkelser</u>	
<i>Vanlige:</i>	Vektreduksjon, økt kroppstemperatur
<i>Uvanlige:</i>	Redusert blodalbumin, økt kloridkonsentrasjon i blod, økt ureakonsentrasjon i blod, økt hematokrit, redusert hemoglobin, redusert oksygenmetning, redusert total protein
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>	
<i>Vanlige:</i>	Smerter etter prosedyren, avskraping
<i>Uvanlige:</i>	Blemmer, blødning etter prosedyren

* se avsnitt c

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Av de alvorlige bivirkningene (SAEs) i gruppen som ble behandlet med PhotoBarr PDT og OM, var 44 (23,1%) vurdert til å være relatert til behandlingen. De hyppigst behandlingsrelaterte alvorlige reaksjoner (SAR) var dehydrering (4 %), som ble rapportert hos 5 pasienter. Hoveddelen av SAE var gastrointestinale lidelser (8%) som 11 pasienter hadde, spesifikk kvalme (3 % - 4 pasienter), oppkast (3 % - 4 pasienter) og smerter i øvre abdomen (2 % - 2) som to pasienter hadde.

De fleste tilfeller av behandlingsrelatert øsofagusstenose (som omfatter øsofagusforsnevring og øsofagusstriktur) som ble rapportert i gruppen behandlet med PhotoBarr PDT og OM ga milde eller moderate utslag (92 %). All forekomst av strikturdannelse ble vurdert til å være relatert til behandlingen, av disse ble 1% vurdert som alvorlig.

Det ble observert en forekomst av øsofagusstrikturer på 12% i løpet av første behandling. Forekomsten steg til 32 % etter en repetert behandling, særlig i områder hvor den andre behandlingen overlappet den første. Forekomsten var 10 % hos dem som fikk en tredje behandling. Størstedelen av disse ga milde til moderate utslag og kunne behandles ved 1-2 dilatasjoner. Åtte prosent var alvorlige og krevde flere (6 - >10) dilatasjoner. Dannelsen av øsofagusstenoser kan ikke minskes eller elimineres ved hjelp av steroider.

4.9 Overdosering

PhotoBarr

Det er ingen informasjon om overdoser av PhotoBarr. Den anbefalte 2 mg/kg dosen ble, i stedet for en gang som anbefalt, gitt to ganger med to dagers mellomrom (10 pasienter) og tre ganger i løpet av to uker (1 pasient), uten at merkbare bivirkninger ble rapportert. Effekt av en overdose på varigheten av fotosensitivitet er ikke kjent. Laserbehandling bør ikke gis dersom det er administrert en overdose PhotoBarr. Hvis en overdosering skulle inntreffe, må pasienten beskytte øynene og huden mot direkte sollys eller skarpt innendørs lys i 90 dager. Etter dette tidsrommet bør pasienten teste seg for mulig gjenværende fotosensitivitet (se pkt. 4.4). Porfimerenatrium kan ikke dialyseres.

Laserlys

Lysdoser på to til tre ganger den anbefalte dosen har vært administrert til noen få pasienter med overflatiske endobronkiale svulster. En pasient fikk livstruende dyspné og de andre fikk ingen merkbare komplikasjoner. Økt forekomst av symptomer og skade på normalt vev kan forventes etter en overdose av lys.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sensibiliseringsaktivator brukt i fotodynamisk / strålingsbehandling, ATC-kode: L01XD01

Virkningsmekanisme

Porfimerenatrium er en blanding av porfyrin-enheter som er lenket sammen i kjeder på to til åtte enheter. Porfimerenatriums cytotoksiske virkning er lys- og oksygenavhengig. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr er en tottrinns prosess. Det første trinnet er intravenøs injeksjon med PhotoBarr. Clearance fra forskjellige vev foregår over 40-72 timer, men tumorer, hud og organer i det retikuloendoteliale systemet (deriblant lever og milt) holder lengre på porfimerenatrium. Belysning av målområdet med laserlys med bølgelengde på 630 nm er andre trinn i behandlingen. Selektivitet for tumor og dysplastisk vev i behandlingen kan gjøres tildels ved selektiv retensjon av porfimerenatrium, men hovedsakelig ved en selektiv tilførsel av lys. Celleskade forårsaket av porfimerenatrium PDT er en følge av at frie radikalreaksjoner settes i gang. Initiering av frie radikaler kan skje etter at porfimerenatrium absorberer lyset og danner porfyrin i eksitert tilstand. Spinnoverføring fra porfimerenatrium til molekylært oksygen kan så generere singlet oksygen. Påfølgende frie radikalreaksjoner kan danne superoksid- og hydroksylradikaler. Tumorelledød inntreffer også ved iskemisk nekrose sekundært til vaskulær okklusjon som synes å være delvis mediert gjennom frigjøring av tromboksan A₂. Laserbehandlingen induserer en fotokjemisk, ikke en termisk, effekt. Den nekrotiske reaksjonen og den assosierte inflammatoriske respons utvikles over flere dager.

Klinisk effekt

I en kontrollert klinisk utprøving ble en PhotoBarr PDT + OM (omeprazol) pasientgruppe (n=183) sammenlignet med en gruppe pasienter som bare fikk OM (n=70). Pasienter som kunne delta i denne studien skulle ha biopsiverifisert HGD i Barretts øsofagus (BO). Pasienter ble utelukket fra studien dersom de hadde invasiv øsofaguskreft, dersom de tidligere hadde hatt annen kreft enn ikke-melanom hudkreft, eller dersom de tidligere hadde fått PDT til øsofagus. Andre eksklusjonskriterier var pasienter der omeprazolbehandling var kontraindisert.

Pasienter som ble randomisert til behandling med PDT fikk PhotoBarr i en dose på 2 mg/kg kroppsvekt som langsom intravenøs injeksjon over 3 til 5 minutter. En eller 2 laserlysbehandlinger ble gitt etter injeksjon av PhotoBarr. Den første laserlysomgangen fant sted 40-50 timer etter injeksjon, og en ny omgang, dersom det var indisert, fant sted 96-120 timer etter injeksjon. Samtidig administrasjon av omeprazol (20 mg BID) begynte minst 2 dager før injeksjon med PhotoBarr. Pasienter som var randomisert til gruppen som bare fikk OM, fikk omeprazol 20 mg oralt BID så lenge studien varte.

Pasienter ble fulgt opp hver 3. måned, inntil 4 påfølgende, kvartalsvise oppfølgingsbiopsier ved endoskopi hadde vist negative resultater for HGD, og deretter hvert halvår, til siste inkluderte pasient hadde gjennomgått minst 24 måneders oppfølging med evaluering etter randomisering.

PhotoBarr PDT + OM var effektiv til eliminering av HGD hos pasienter med BO. Ved den endelige analysen, som ble utført etter minst 24 måneders oppfølging, viste en statistisk signifikant prosentandel av pasientene (77 %) i PhotoBarr PDT + OM-gruppen fullstendig HGD-ablasjon, sammenlignet med 39 % av pasientene i gruppen som bare fikk OM ($p < 0,0001$). Femtito prosent av pasientene i PDT + OM-gruppen viste normalt plate-epitel i cellene, mens 59 % hadde fravær av dysplasi sammenlignet med henholdsvis 7 % og 14 % i gruppen som bare fikk OM ($p < 0,0001$). Disse resultatene bekrefter de som ble observert etter minimum 6 måneder oppfølging som viste HGD ablasjon hos 72 % av pasientene i PhotoBarr PDT + OM-gruppen sammenlignet med 31 % i gruppen som bare fikk OM. Førtien prosent av pasientene viste normalt plate-epitel i cellene, og 49 % hadde fravær av dysplasi.

Ved slutten av minimumsoppfølgingen på to år, hadde 13 % i PhotoBarr PDT + OM-gruppen progrediert til kreft sammenlignet med 28 % i gruppen som bare fikk OM i intent-to-treat populasjonen. Andelen av pasienter som progredierte til kreft i PhotoBarr PDT + OM-gruppen var statistisk lavere enn i gruppen som bare fikk OM ($p = 0,0060$). Overlevelseskurven indikerer at ved slutten av hele oppfølgingsperioden, hadde pasientene i PhotoBarr PDT + OM-gruppen en 83 % sjanse til å være tumorfrie, sammenlignet med 53 % sjanse for pasienter i gruppen som bare fikk OM. Sammenligning mellom overlevelseskurven til de to behandlingsarmene ved hjelp av "log rank"-testen viste en statistisk signifikant forskjell mellom kurvene i de to gruppene i ITT-populasjonen ($p = 0,0014$), noe som indikerer en signifikant forsinket progresjon til kreft.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til porfimerenatrium har blitt studert i 12 pasienter med endobronkial kreft og 23 friske frivillige (11 menn og 12 kvinner), som fikk 2 mg/kg porfimerenatrium som langsom intravenøs injeksjon. Plasmaprøver ble tatt opp til 56 dager (pasienter) eller 36 dager (frivillige) etter injeksjonen.

I pasientene var snittet av høyeste plasmakonsentrasjon (C_{max}) 79,6 µg/ml (C.V. 61 %, spredning 39-222), og i frivillige C_{max} 40 µg/ml mens AUC_{inf} var 2400 µg/h/ml.

Distribusjon

In vitro binding av porfimerenatrium til humant serumprotein er omkring 90 %, og uavhengig av konsentrasjonen mellom 20 og 100 µg/ml.

Eliminering

Porfimerenatrium utskilles sakte fra kroppen, med en gjennomsnittlig CL_T på 0,859 ml/h/kg (CV 53 %) i pasienter.

Nedbrytingen i serum var bi-eksponentiell, med en langsom distribusjonsfase og en svært lang eliminasjonsfase som begynte ca. 24 timer etter injeksjon. Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) var 21,5 dager (CV 26 %, spredning 264-672) i pasienter og 17 dager i frivillige.

Spesielle populasjoner

Påvirkningen av nedsatt nyre- og leverfunksjon på eksponering til porfimerenatrium er ikke undersøkt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Farmakokinetiske parametre var ikke kjønnsavhengige med unntak av t_{max} , som var ca. 1,5 timer hos kvinner og 0,17 timer hos menn. På tidspunktet for tiltenkt fotoaktivering 40-50 timer etter injeksjon, var de farmakokinetiske profilene på porfimerenatrium hos menn og kvinner svært like.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Porfimernatrium var ikke mutagent i standardtester for gentoksisitet i fravær av lys. Ved lysaktivering var porfimernatrium mutagent i enkelte *in-vitro* tester.

Reproduksjonstoksiske studier ga ikke tilstrekkelig informasjon til å bekrefte sikkerhet ved bruk av porfimernatrium under graviditet, da det ikke ble benyttet lysaktivering. I disse studiene forekom det bare føtotoksisitet, men ikke teratogenitet, hos rotter og kaniner ved undersøkte intravenøse doser (høyere enn eller lik 4 mg/kg) og ved frekvens (daglig) høyere enn klinisk dosering.

Prekliniske studier indikerer at utskillelse av PhotoBarr-komponenter hovedsakelig skjer via avføring

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pulver: 3 år.

Etter rekonstitusjon: skal brukes umiddelbart (innen 3 timer).

Etter at PhotoBarr er ferdigblandet, må det brukes umiddelbart (innen 3 timer) og beskyttes mot lys. Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har vært vist i 3 timer ved 23 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter Utløpsdato.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

75 mg pulver i et hetteglass (glass type I, 40 ml kapasitet) med grå butylgummipropp.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instrukser for rekonstitusjon

PhotoBarr 75 mg hetteglass skal rekonstitueres med 31,8 ml of 5 % glukoseløsning til intravenøs infusjon, som gir en endelig porfimerenatrium konsentrasjon på 2,5 mg/ml i løsningen som injiseres.

Ikke bruk annen oppløsningsvæske. Ikke bland PhotoBarr med andre legemidler i samme oppløsning. Tilstrekkelig mange hetteglass med PhotoBarr skal rekonstitueres slik at pasienten får en dose på 2 mg/kg. Til de fleste pasienter (inntil 75 kg) er to hetteglass med PhotoBarr 75 mg tilstrekkelig. Et 15 mg hetteglass med PhotoBarr vil trenge for hver ytterligere 7,5 kg kroppsvekt.

Søl og destruksjon

Sølt ut PhotoBarr må tørkes opp med en fuktig klut. Kontakt med hud og øye må unngås på grunn av potensialet for fotosensitive reaksjoner ved lyseksponering; det anbefales å bruke gummihandsker og øyevern.

PhotoBarr er kun til engangsbruk og ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Utsiktet eksponering

PhotoBarr er hverken en primær øyeirritant eller en primær hudirritant. Imidlertid kan PhotoBarr være en øye- og/eller hudirritant under sterkt lys, på grunn av sitt potensiale for å indusere fotosensitivitet. Det er viktig å unngå kontakt med øyne og hud under forberedelse og/eller administrering. I likhet med ved terapeutisk overdose, må en utilsiktet eksponert person beskyttes mot sterkt lys.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/272/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. mars 2004

Dato for siste fornyelse: 4. mars 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet finnes på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR
BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Frankrike

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

MAH må avtale detaljene omkring undervisningsmaterialer med nasjonal kompetent autoritet for å sikre at alt helsepersonell som tenker å forordne og/eller gi PhotoBarr blir utstyrt med følgende:

- Forordningsveiledning
- Forordners lysbilde sett
- Helsepersonells veiledning for administrering og overvåking
- Varselkort for pasienten
- Pasientveiledning

Følgende *nøkkelementer* må inkluderes i undervisningsmaterialet:

Forordningsveiledning og forordners lysbilde sett

- Undervisningsmaterialet er laget for å hjelpe leger med å optimalisere nytte-risiko forholdet for porfimerbehandling.
- Pasienter må IKKE behandles med porfimer om:
 - o de har en alvorlig leversykdom.
 - o de har trakeale eller bronkoøsofagale fistler.
 - o de har mulig erosjon i større blodkar.
- Vær forsiktig hvis pasienten har moderat leversykdom
 - o Bør behandlingen begynner,
 - o Pasienten må screenes for hudtype
 - o Pasienter må være klar over den lange halveringstiden på porfimer og at blandingen blir aktivert av lys.
 - o Pasienter må unngå eksponering til lys i 60-90 dager etter eksponering.
 - o alle pasienter må vite at UV-blokkering ikke er effektivt når det gjelder å blokkere synlig lys som aktiverer porfimer.
 - o Pasienter må være klar over potensielle risikofaktorer (hudfototypi og leverskade).
 - o Pasienter må instrueres om å søke legehjelp hvis tegn/symptomer på fotosensitivitet oppstår under eller etter behandling med porfimer.

Helsepersonells veiledning for administrering og overvåking

- Det er viktig å følge nøyaktig de riktige trinnene for rekonstitusjon og administrering av porfimer.
- Det er viktig å ha en riktig lysdose og riktig innstilling på laseren.

- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- Helsepersonell må være klar over bivirkninger som kan oppstå under eller like etter behandling, og hvordan de skal behandles.
- Pasienter må advares om muligheten for langsiktige bivirkninger, spesielt fotosensitivitet, og nødvendigheten av å søke legehjelp hvis de oppstår.
- Noter pasientens hudtype og injeksjonsdato på pasientens varselkort

Varselkort for pasienten

- Nødvendigheten av å vise dette korte til enhver doktor som behandler dem
- At PhotoBarr
 - o Blir i kroppen din i 60-90 dager etter at du har fått injeksjonen
 - o Aktiveres av synlig lys
 - o Det er en økt fare for fotosensitivitet (overfølsomhet for lys)
 - o Eksponert hud vil bli rød og gi ubehag i de fleste tilfeller, men alvorlige tilfeller av fotosensitivitet er mulig
 - o Kommersielt tilgjengelig solblokk er ikke effektive for å forhindre lysfølsomhet
 - o Fotosensitivitet kan bare unngås ved å unngå eksponering til sollys i 90 dager etter at du fikk injeksjonen med PhotoBarr
- Du må ikke behandles med PhotoBarr hvis du har en alvorlig leversykdom (f.eks. skrumplever)
- Du må screenes for hudtype
- Område på kortet der legen skriver ned hudtype og injeksjonsdato.

Pasientveiledning

- Kort bakgrunn og introduksjon til Barretts øsofagus og høygradig dysplasi
- Hva er fotodynamisk behandling
- Pasienter må informere sin doktor før behandlingen begynner om de har alvorlig leversykdom.
- At PhotoBarr
 - o Blir i kroppen din i 60-90 dager etter at du har fått injeksjonen
 - o Aktiveres av synlig lys
 - o Det er en økt fare for fotosensitivitet (overfølsomhet for lys)
 - o Eksponert hud vil bli rød og gi ubehag i de fleste tilfeller, men alvorlige tilfeller av fotosensitivitet er mulig
 - o Kommersielt tilgjengelig solblokk er ikke effektive for å forhindre lysfølsomhet
- Fotosensitivitet kan bare unngås ved å unngå eksponering til sollys i 90 dager etter at du fikk injeksjonen med PhotoBarr
- Det er viktig at pasienter forteller sin doktor om de blir eksponert for sollys etter at de har fått behandling med PhotoBarr.
- Det er flere potensielle bivirkninger som pasienter må være klar over.

• **ANDRE BETINGELSER**

Risikostyringsplan

MAH påtar seg å utføre de studiene og ekstra farmakovigilante aktiviteter som detaljert i Plan for farmakovigilanse, som avtalt i versjon 2 av Risikostyringsplanen (RMP) presentert i Modul 1.8.2. av Søknad om markedsføringstillatelse og alle etterfølgende oppdateringer av RMP som er akseptert av CHMP.

Som det følger av CHMP Retningslinjer for Risikostyringssystemer for medisinske produkter for bruk på mennesker, må den oppdaterte RMP leveres samtidig som neste Regelmessige sikkerhetsoppdateringsrapport (PSUR).

Dessuten må en oppdatert RMP leveres:

- Når ny informasjon mottas som kan påvirke nåværende Sikkerhetsspesifikasjon, Plan for farmarkovigilanse eller aktiviteter for risikobegrensing
- Innen 60 dager etter en viktig (farmarkovigilanse eller risikobegrensing) milepæl blir nådd
- Når EMEA ber om det

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Kartong - 15 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PhotoBarr 15 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Porfimernatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 15 mg porfimernatrium. Etter rekonstitusjon inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg porfimernatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Saltsyre, natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Etter rekonstitusjon, beskytt mot lys og bruk innen 3 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pinnacle Biologics B.V.

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/272/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**Hetteglass 15 mg - 7 ml****1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

PhotoBarr 15 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Porfimernatrium
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

15 mg

6. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong - 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

PhotoBarr 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Porfimernatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 75 mg porfimernatrium
Etter rekonstitusjon inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg porfimernatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Saltsyre, natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. 1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Etter rekonstitusjon, beskytt mot lys og bruk øyeblikkelig innen 3 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/272/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**Hetteglass 75 mg - 40 ml****1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

PhotoBarr 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Porfimernatrium
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

75 mg

6. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

PhotoBarr 15 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Porfimerenatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget:

1. Hva PhotoBarr er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker PhotoBarr
3. Hvordan du bruker PhotoBarr
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PhotoBarr
6. Ytterligere informasjon

1. HVA PHOTOBARR ER, OG HVA DET BRUKES MOT

PhotoBarr er et lysaktivert legemiddel som anvendes i såkalt fotodynamisk behandling (PDT) i kombinasjon med et ikke-brennende rødt laserlys. PDT spesifikt påvirker og dreper unormale celler.

PhotoBarr brukes for å fjerne høygradig dysplasi (celler med atypiske endringer som øker faren for å utvikle kreft) hos pasienter med Barretts øsofagus (spiserør).

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER PHOTOBARR

Bruk ikke PhotoBarr

- hvis du er allergisk (overfølsom) for porfimerenatrium, andre pofyriner eller en av de andre ingrediensene i PhotoBarr (opplistet i pkt. 6, 'Sammensetning av PhotoBarr')
- hvis du har porfyri
- hvis du har en åpning (fistel) mellom øsofagus (spiserøret) og luftveiene
- hvis du lider av åreknuter i øsofagusvenner eller erosjon i andre større blodårer
- hvis du har øsofagussår
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer

Vis forsiktighet ved bruk av PhotoBarr

Snakk med din doktor hvis noe av det følgende gjelder deg:

- dersom du tar andre legemidler,
- hvis du har lever- eller nyreproblemer
- dersom det er en tendens til grå stær i familien
- dersom du er 75 år eller eldre
- du har eller har hatt hjerte- eller lungesykdom

PhotoBarr må ikke brukes for barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende erfaring.

Bruk av andre legemidler

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Noen andre medisiner kan øke faren for fotosensitivitetsreaksjoner, for eksempel antibiotika eller diabetesprodukter.

Bruk av PhotoBarr med mat og drikke

Behandlingen med laserlys vil medføre vanskeligheter med å svelge (smerte, kvalme og oppkast). Du bør derfor bare innta mat i flytende form i noen dager (i enkelte tilfeller opp til 4 uker).

Hvis det blir umulig å spise og drikke eller hvis du fortsetter å kaste opp, gå tilbake til klinikken for å få legehjelp.

Graviditet og amming

PhotoBarr skal ikke brukes ved graviditet, med mindre det er helt nødvendig.

Kvinner i fertil alder må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under og opp til 90 dager etter behandling med PhotoBarr.

Du må holde opp å amme før PhotoBarr blir brukt.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det kan være at du får et beroligende middel/bedøvelse under lysbehandlingen. Du bør i så fall unngå alle aktiviteter som krever årvåkenhet, slik som å kjøre bil eller bruke en maskin.

3. HVORDAN DU BRUKER PHOTOBARR

Hvordan virker fotodynamisk behandling (PDT)?

En kur med PDT består av en injeksjon med PhotoBarr samt en eller to laserlyssesjoner.

For å øke din responsrate, kan du trenge opp til tre PDT-kurer, med minst 90 dager mellom dem.

Injeksjon av PhotoBarr: Du vil motta en intravenøs injeksjon med PhotoBarr (2 mg per kg kroppsvekt), 40 til 50 timer før laserlysbehandlingen. Den rød-brune oppløsningen injiseres langsomt, i løpet av 3 til 5 minutter, inn i en blodåre.

Laserlysbehandling: Din doktor vil bruke det røde laserlyset (ikke en brennende laser) på området det gjelder med et endoskop (en enhet som brukes for å se inn i visse deler av kroppen). Det kan være at du får enda en behandling med laserlys 96-120 timer etter den første sprøyten du fikk med PhotoBarr.

Du vil få et beroligende middel i tillegg til lokalbedøvelse for å minimere ubehaget.

Hva skal jeg gjøre hvis jeg går glipp av laserlysbehandlingen?

Både legemidlet og laserlyset er nødvendige for at behandlingen skal virke. Hvis du blir klar over at du har gått glipp av laserbehandlingen, må du straks kontakte legen din. Din doktor vil bestemme hvordan behandlingen kan fortsette.

Hvordan du kan unngå en fotosensitiv reaksjon?

Fotosensitive reaksjoner er svært vanlige bivirkninger av PhotoBarr (rammer mer enn 2 av 3 brukere). De består hovedsaklig av reaksjoner som ligner solbrenthet, huden som er utsatt blir lett rød, fremfor alt i ansiktet og på hendene. I **90 dager** etter din PhotoBarr injeksjon, må du ta forholdsregler for å unngå at hud og øyne eksponeres for lys. Hvis du har leverproblemer kan denne perioden være lenger.

Siden PhotoBarr aktiveres av lysets røde komponent, vil ikke solkrem mot UV (ultrafiolett) lys beskytte deg mot fotosensitivitetsreaksjoner.

Direkte sollys:

Før du drar avgårde for å få PhotoBarr-sprøyten, må du sjekke at du har persienner eller gardiner du kan trekke for hjemme som holder ute skarpt sollys. Hvis du går ut mens det er dagslys (selv på overskyede dager og når du bruker et kjøretøy), må du ta følgende forholdsregler:

- dekk til huden så mye som mulig ved å gå med langermet skjorte/bluse, bukser, sokker, sko, hansker og en bredbremmet hatt.

- beskytt øynene med mørke solbriller.
- husk å ta med deg klær som beskytter mot sollys, samt solbriller, når du skal til behandling, for du vil være følsom overfor lys straks du har fått sprøyten.

Innendørs lys

Unngå direkte eksponering fra skarpt innelys, inklusive tannlegelamper, lamper i operasjonssaler, uskjermede lyspærer på nært hold eller neonlys.

Du kan imidlertid påskynde den naturlige prosessen som gjør legemidlet inaktivt i kroppen ved å utsette huden for normal innendørs belysning. Du behøver ikke oppholde deg i et mørkt rom.

Fotosensitivitet hudtest

Omtrent 90 dager etter injeksjonen med PhotoBarr, må du teste fotosensitiviteten i huden din som følger: Klipp et 5 cm hull i en papirpose, sett den over hånden eller albuen (ikke ansiktet ditt).

Eksponer et lite hudområde for sollys i 10 minutter.

Se etter røde merker, hevelse eller blemmer etter en dag.

- hvis ingen av disse oppstår på det utsatte hudpartiet, kan du gradvis gjenoppta vanlige gjøremål utendørs, men begrense tiden du utsetter deg for sollys midt på dagen.
- hvis du skulle få noen av reaksjonene som er nevnt ovenfor, må du fortsette med å beskytte deg mot skarpt lys i 2 uker til og så gjenta hudtesten.

Hvis du drar på ferie til et sted med sterkere solskinn, må du huske å gjenta hudtesten, spesielt hvis enkelte deler av huden ikke har vært utsatt for sollys siden du ble behandlet med PhotoBarr.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan PhotoBarr forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alle pasienter som får PhotoBarr blir fotosensitive (overfølsomme for lys) og må ta forholdsregler for å unngå direkte sollys og skarpt lys innendørs (se ovenfor 'Hvordan du kan unngå en fotosensitiv reaksjon').

Kontakt din doktor **med en gang**:

- hvis du merker en endring i synsevnen. Du må besøke øyelege.
- hvis du ikke kan svelge i det hele tatt eller hvis du kaster opp flere ganger

Bivirkninger kan oppstå med en viss frekvens, som er definert som følger:

Svært vanlige:	rammer mer enn 1 av 10 brukere
Vanlige:	rammer fra 1 til 10 av 100 brukere
Uvanlige:	rammer fra 1 til 10 av 1 000 brukere
Sjelden:	rammer fra 1 til 10 av 10 000 brukere
Svært sjelden:	rammer mindre enn 1 av 10 000 brukere
Ukjent:	frekvensen kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data.

Svært vanlige bivirkninger

- feber
- fotosensitivitetsreaksjoner (se seksjon 3)
- oppkast, kvalme
- innsnevring av spiserøret (øsofagus), vanskeligheter med å svelge som kan forårsake smerte
- forstoppelse, dehydrering

Vanlige bivirkninger

- ryggsmarter, smerter i armer og bein, smerte fra behandlingen
- hodepine, nervøsitet, kriblende følelse, søvnproblemer
- abdominal stivhet, magesmerter, oppkast av blod

- spiserørssykdommer som sår, irritasjon eller innsnevring
- løs mage, mørk tjæreaktig avføring, sår hals, hikke, raping
- væske i brystet, brystmerter, rask hjerterytme, kortpustethet, skjelvetokter fra høy feber, frysetokter
- vekttap, redusert appetitt, tretthetsfølelse, manglende smakssans
- sårdannelse, utslett, kløe, elveblest, endring i hudfarge, skraper, arr, unormalt vev, klumper på huden, svært små cyster i huden, tørr og skrøpelig hud.

Uvanlige bivirkninger

- pustevanskeligheter, redusert oksygennivå, kveling, hevelse i luftveiene, væske i luftveiene, kortpustethet under fysisk aktivitet, astmatisk pust, hoste opp mer slim, hoste opp blod, tett nese
- lungeinfeksjon, bihuleinfeksjon
- brystmerter eller hjerteanfall, høyt blodtrykk eller lavt blodtrykk, brystubehag
- abnormale blodtestresultater, inklusive økning i antall hvite blodceller, lave kaliumnivå
- blødninger, blodtap, øket tendens til å få blåmerker
- overutvikling av bryster i menn, ikke i stand til å urinere, temperaturintoleranse, kaldsvette, svettetokter om natten
- generell hevelse, generelle smerter, brystmerter relatert til muskel/skjelett, stive ledd, betennelse i hælen
- skjelvetokter, rastløshet, svimmelhet, følelsesløshet, rødme, føle seg svak, føle seg dårlig
- hørselstap, ringing i ørene, hevelse i øye, øyesmerter
- utslett, rødhet på injeksjonsstedet, neglesopp, hudinfeksjon, blemmer, hud som klør, keloide arr, arrsmerter, skorper, tilstedeværelse av skjønnehetsflekker, unormal hårvekst

Bivirkninger med ukjent frekvens

- Lungeinfeksjon
- lavt antall røde blodceller i blodet ditt
- grå stær
- lesjon i tarmen, unormal åpning mellom luftrøret og spiserøret
- allergisk reaksjon
- blodpropper i blodkarene dine, blokkering av arterier, betennelse i en vene

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER PHOTOBARR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke PhotoBarr etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter Utløpsdato.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstitusjon må PhotoBarr oppløsningen holdes unna lys og brukes med en gang (innen 1 time). Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har vært vist i 3 timer ved 23 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av PhotoBarr

- Virkestoffet i PhotoBarr er porfimernatrium. Hvert hetteglass inneholder 15 mg porfimernatrium. Etter rekonstitusjon inneholder hver ml oppløsning 2,5 mg porfimernatrium.
- Hjelpestoffene er saltsyre og natriumhydroksid (til pH-justering).

Hvordan PhotoBarr ser ut og innholdet i pakningen

PhotoBarr er et rødbrunt pulver til oppløsning i injeksjonsvæske.

Et en-gangs hetteglass i hver pakke.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

For enhver informasjon om dette legemiddelet, kontakt markedsautorisasjonssinnehaverens.

Detaljert informasjon om denne medisinen er tilgjengelig på European Medicines Agency (EMA) nettsted:

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

PhotoBarr 75 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning Porfimerenatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget:

1. Hva PhotoBarr er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker PhotoBarr
3. Hvordan du bruker PhotoBarr
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PhotoBarr
6. Ytterligere informasjon

1. HVA PHOTOBARR ER, OG HVA DET BRUKES MOT

PhotoBarr er et lysaktivert legemiddel som anvendes i fotodynamisk behandling (PDT) i kombinasjon med et ikke-brennende rødt laserlys. PDT spesifikt påvirker og dreper unormale celler.

PhotoBarr brukes for å fjerne høygradig dysplasi (celler med atypiske endringer som øker faren for å utvikle kreft) hos pasienter med Barretts øsofagus.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER PHOTOBARR

Bruk ikke PhotoBarr

- hvis du er allergisk (overfølsom) for porfimerenatrium, andre porfyriner eller for en av de andre ingrediensene i PhotoBarr (opplistet i pkt. 6, *Sammensetning av PhotoBarr*)
- hvis du har porfyri
- hvis du har en åpning (fistel) mellom øsofagus (spiserøret) og luftveiene
- hvis du lider av åreknuter i øsofagusvenner eller erosjon i andre større blodårer
- hvis du har øsofagussår
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer

Vis forsiktighet ved bruk av PhotoBarr

Snakk med din doktor hvis noe av det følgende gjelder deg:

- dersom du tar andre legemidler,
- hvis du har lever- eller nyreproblemer
- dersom det er en tendens til grå stær i familien,
- dersom du er 75 år eller eldre,
- nåværende eller tidligere hjerte- eller lungesykdom

PhotoBarr må ikke brukes for barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende erfaring.

Bruk av andre legemidler

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Noen andre medisiner kan øke faren for fotosensitivitetsreaksjoner, for eksempel antibiotika og/eller diabetesprodukter.

Bruk av PhotoBarr med mat og drikke

Behandlingen med laserlys vil medføre vanskeligheter med å svelge (smerte, kvalme og oppkast). Du bør derfor bare innta mat i flytende form i noen dager (i enkelte tilfeller opp til 4 uker).

Hvis det blir umulig å spise og drikke eller hvis du fortsetter å kaste opp, gå tilbake til klinikken for å få legehjelp.

Graviditet og amming

PhotoBarr skal ikke brukes ved graviditet, med mindre det er helt nødvendig.

Kvinner i fertil alder må bruke et sikkert prevensjonsmiddel under og opp til 90 dager etter behandling med PhotoBarr.

Du må holde opp å amme før PhotoBarr blir brukt.

Kjøring og bruk av maskiner:

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det kan være at du får et beroligende middel/bedøvelse under lysbehandlingen. Du bør i så fall unngå alle aktiviteter som krever årvåkenhet, slik som å kjøre bil eller bruke en maskin.

3. HVORDAN DU BRUKER PHOTOBARR

Hvordan virker fotodynamisk behandling (PDT)?

En kur med PDT består av en injeksjon med PhotoBarr samt en eller to laserlyssesjoner.

For å øke din responsrate, kan du trenge opp til tre PDT-kurer, med minst 90 dager mellom dem.

Injeksjon av PhotoBarr: Du vil motta en intravenøs injeksjon med PhotoBarr (2 mg per kg kroppsvekt), 40 til 50 timer før laserlysbehandlingen. Den rød-brune oppløsningen injiseres langsomt, i løpet av 3 til 5 minutter, inn i en blodåre.

Laserlysbehandling: Din doktor vil bruke det røde laserlyset (ikke en brennende laser) på området det gjelder med et endoskop (en enhet som brukes for å se inn i visse deler av kroppen). Det kan være at du får enda en behandling med laserlys 96-120 timer etter den første sprøyten du fikk med PhotoBarr. Du vil få et beroligende middel i tillegg til lokalbedøvelse for å minimere ubehaget.

Hva skal jeg gjøre hvis jeg går glipp av laserlysbehandlingen?

Både legemidlet og laserlyset er nødvendige for at behandlingen skal virke. Hvis du blir klar over at du har gått glipp av laserbehandlingen, må du straks kontakte legen din. Din doktor vil bestemme hvordan behandlingen kan fortsette.

Hvordan du kan unngå en fotosensitiv reaksjon?

Fotosensitive reaksjoner er svært vanlige bivirkninger av PhotoBarr (rammer mer enn 2 av 3 brukere). De består hovedsaklig av reaksjoner som ligner solbrenthet, huden som er utsatt blir lett rød, fremfor alt i ansiktet og på hendene. I **90 dager** etter din PhotoBarr injeksjon, må du ta forholdsregler for å unngå at hud og øyne eksponeres for lys. Hvis du har leverproblemer kan denne perioden være lenger.

Siden PhotoBarr aktiveres av lysets røde komponent, vil ikke solkrem mot UV (ultrafiolett) lys beskytte deg mot fotosensitivitetsreaksjoner.

Direkte sollys:

Før du drar avgårde for å få PhotoBarr-sprøyten, må du sjekke at du har persienner eller gardiner du kan trekke for hjemme som holder ute skarpt sollys. Hvis du går ut mens det er dagslys (selv på overskyede dager og når du bruker et kjøretøy), må du ta følgende forholdsregler:

- dekk til huden så mye som mulig ved å gå med langmet skjorte/bluse, bukser, sokker, sko, hansker og en bredbremmet hatt.
- beskytt øynene med mørke solbriller.
- husk å ta med deg klær som beskytter mot sollys, samt solbriller, når du skal til behandling, for du vil være følsom overfor lys straks du har fått sprøyten.

Innendørs lys

Unngå direkte eksponering fra skarpt innelys, inklusive tannlegelamper, lamper i operasjonssaler, uskjermede lyspærer på nært hold eller neonlys.

Du kan imidlertid påskynde den naturlige prosessen som gjør legemidlet inaktivt i kroppen ved å utsette huden for normal innendørs belysning. Du behøver ikke oppholde deg i et mørkt rom.

Fotosensitivitet hudtest

Omtrent 90 dager etter injeksjonen med PhotoBarr, må du teste fotosensitiviteten i huden din som følger: Klipp et 5 cm hull i en papirpose, sett den over hånden eller albuen (ikke ansiktet ditt).

Eksponer et lite hudområde for sollys i 10 minutter.

Se etter røde merker, hevelse eller blemmer etter en dag.

- hvis ingen av disse oppstår på det utsatte hudpartiet, kan du gradvis gjenoppta vanlige gjøremål utendørs, men begrense tiden du utsetter deg for sollys midt på dagen.
- hvis du skulle få noen av reaksjonene som er nevnt ovenfor, må du fortsette med å beskytte deg mot skarpt lys i 2 uker til og så gjenta hudtesten.

Hvis du drar på ferie til et sted med sterkere solskinn, må du huske å gjenta hudtesten, spesielt hvis enkelte deler av huden ikke har vært utsatt for sollys siden du ble behandlet med PhotoBarr.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan PhotoBarr forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alle pasienter som får PhotoBarr blir fotosensitive (overfølsomme for lys) og må ta forholdsregler for å unngå direkte sollys og skarpt lys innendørs (se ovenfor 'Hvordan du kan unngå en fotosensitiv reaksjon').

Kontakt din doktor **med en gang:**

- hvis du merker en endring i synsevnen. Du må besøke øyelege.
- hvis du ikke kan svelge i det hele tatt eller hvis du kaster opp flere ganger

Bivirkninger kan oppstå med en viss frekvens, som er definert som følger:

Svært vanlige:	rammer mer enn 1 av 10 brukere
Vanlige:	rammer fra 1 til 10 av 100 brukere
Uvanlige:	rammer fra 1 til 10 av 1 000 brukere
Sjelden:	rammer fra 1 til 10 av 10 000 brukere
Svært sjelden:	rammer mindre enn 1 av 10 000 brukere
Ukjent:	frekvensen kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data.

Svært vanlige bivirkninger

- feber
- fotosensitivetsreaksjoner (se seksjon 3)

- oppkast, kvalme
- innsnevring av spiserøret (øsofagus), vanskeligheter med å svelge som kan forårsake smerte
- forstoppelse, dehydrering

Vanlige bivirkninger

- ryggsmarter, smerter i armer og bein, smerte fra behandlingen
- hodepine, nervøsitet, kriblende følelse, søvnproblemer
- abdominal stivhet, magesmerter, oppkast av blod
- spiserørssykdommer som sår, irritasjon eller innsnevring
- løs mage, mørk tjæreaktig avføring, sår hals, hikke, raping
- væske i brystet, brystsmarter, rask hjerterytme, kortpustethet, skjelvetokter fra høy feber, frysetokter
- vekttap, redusert appetitt, tretthetsfølelse, manglende smakssans
- sårdannelse, utslett, kløe, elveblest, endring i hudfarge, skraper, arr, unormalt vev, klumper på huden, svært små cyster i huden, tørr og skrøpelig hud.

Uvanlige bivirkninger

- pustevanskeligheter, redusert oksygennivå, kveling, hevelse i luftveiene, væske i luftveiene, kortpustethet under fysisk aktivitet, astmatisk pust, hoste opp mer slim, hoste opp blod, tett nese
- lungeinfeksjon, bihuleinfeksjon
- brystsmarter eller hjerteangrep, høyt blodtrykk eller lavt blodtrykk, brystubehag
- abnormale blodtestresultater, inklusive økning i antall hvite blodceller, lave kaliumnivå
- blødninger, blodtap, øket tendens til å få blåmerker
- overutvikling av bryster i menn, ikke i stand til å urinere, temperaturintoleranse, kaldsvette, svettetokter om natten
- generell hevelse, generelle smerter, brystsmarter relatert til muskel/skjelett, stive ledd, betennelse i hælen
- skjelvetokter, rastløshet, svimmelhet, følelsesløshet, rødme, føle seg svak, føle seg dårlig
- hørselstap, ringing i ørene, hevelse i øye, øyesmerter
- utslett, rødhet på injeksjonsstedet, neglesopp, hudinfeksjon, blemmer, hud som klør, keloide arr, arrsmarter, skorper, tilstedeværelse av skjønnehetsflekker, unormal hårvekst

Bivirkninger med ukjent frekvens

- Lungeinfeksjon
- lavt antall røde blodceller i blodet ditt
- grå stær
- lesjon i tarmen, unormal åpning mellom luftrøret og spiserøret
- allergisk reaksjon
- blodpropper i blodkarene dine, blokkering av arterier, betennelse i en vene

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER PHOTOBARR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke PhotoBarr etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter Utløpsdato.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstitusjon må PhotoBarr oppløsningen holdes unna lys og brukes med en gang (innen 1 time). Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har vært vist i 3 timer ved 23 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av PhotoBarr

- Virkestoffet i PhotoBarr er porfimerenatrium. Hvert hetteglass inneholder 75 mg porfimerenatrium.
- De andre ingrediensene er saltsyre og/eller natriumhydroksid (til pH-justering).

Hvordan PhotoBarr ser ut og innholdet i pakningen

PhotoBarr er et rødbrunt pulver til oppløsning i injeksjonsvæske.

Et en-gangs hetteglass i hver pakke.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

Axcen Pharma SAS, Route de Bû, 78550 Houdan, Frankrike

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

For enhver informasjon om dette legemiddelet, kontakt markedsautorisasjonsinnehaverens.

Detaljert informasjon om denne medisinen er tilgjengelig på European Medicines Agency (EMA) nettsted:
<http://www.ema.europa.eu/>.