

BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PhotoBarr 15 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 15 mg porfimernatrium. Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 2,5 mg porfimernatrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Ett mörk rött till rödbrunt lyofiliserat pulver eller kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fotodynamisk terapi (PDT) med PhotoBarr är indicerat för ablation av höggradig dysplasi hos patienter med Barretts esofagus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Fotodynamisk terapi med PhotoBarr skall endast utföras av, eller under uppsikt av, läkare med erfarenhet av endoskopisk laserbehandling. Läkemedlet bör endast ges när material och personal med erfarenhet av att utvärdera och behandla anafylaxi är omedelbart tillgängliga.

Dosering

Den rekommenderade dosen PhotoBarr är 2 mg/kg kroppsvikt.

Rekonstituerad PhotoBarr lösning (ml) = $\frac{\text{patientens vikt (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{patientens vikt}$

Efter rekonstituering är PhotoBarr en mörkt röd till rödbrun, ogenomskinlig lösning.

Endast lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring skall användas.

Fotodynamisk terapi med PhotoBarr är en process i två steg som kräver administrering av både läkemedel och ljus. En behandlingskur med PDT består av en injektion plus en eller två ljusbehandlingar.

I fall med ihållande höggradig dysplasi kan ytterligare behandlingskurer ges (upp till max tre kurer med minst 90 dagars mellanrum) för att öka svarsfrekvensen. Detta måste vägas mot högre frekvens strikturbildning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1).

Progrediering till cancer var relaterad till antal PDT-kurer som gavs. Patienter som fick en kur med PDT hade större risk för progrediering till cancer än patienter som fick två eller tre PDT-kurer (50% jämfört med 39% respektive 11%).

Administreringssätt

För instruktioner om rekonstituering före administrering, se avsnitt 6.6.

Läkaren skall vara utbildad i användning av PDT. Det första steget i PDT är en långsam intravenös injicering med PhotoBarr. Det andra steget i behandlingen är belysning med laserljus 40-50 timmar efter injektion med PhotoBarr. Patienter kan ges en andra behandling med laserljus 96-120 timmar efter administrering.

PhotoBarr skall ges som en långsam intravenös engångsinjektion under 3 till 5 minuter. Vid oavsiktlig extravasal injicering kan skador på den extravasala vävnaden uppstå. Följaktligen skall försiktighet iakttas så att extravasering inte uppstår vid injektionsstället. Om extravasering sker skall området skyddas mot ljus i minst 90 dagar. Det finns inga kända fördelar med att injicera extravaseringsstället med någon annan substans.

Cirka 40-50 timmar efter administrering med PhotoBarr skall belysning göras med en fiberoptisk diffusor som förs in genom den centrala kanalen i en centreringsballong. Val av kombination av fiberoptisk diffusor/ballong beror på hur långt det esofageala området som skall behandlas är (tabell 1).

Tabell 1. Kombination av fiberoptisk diffusor/ballong^a

Längd behandlad Barretts mukosa (cm)	Storlek på fiberoptisk diffusor (cm)	Storlek på ballongens fönster (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Närhelst det är möjligt bör det Barretts esofagussegment som utvalts för behandling inkludera marginaler med normal vävnad om några millimeter i både den proximala och distala änden.

Ljusdoser

Fotoaktivering kontrolleras genom den totala mängden ljus som ges. Målsättningen är att exponera och behandla alla områden med höggradig dysplasi och hela längden av Barretts esofagus. Den ljusdos som ges kommer att vara 130 Joule/cm² (J/cm²) diffusorlängd med användning av en centreringsballong. Baserat på prekliniska studier varierar acceptabel ljusintensitet för ballong/diffusorkombinationen mellan 175-270 mW/cm diffusor.

För att beräkna dosen tillämpas följande specifika ljusdosimetriekvation för alla fiberoptiska diffusorer:

$$\text{Ljusdos (J/cm}^2\text{)} = \frac{\text{diffusorns uteffekt (W)} \times \text{behandlingstid (sekunder)}}{\text{diffusorlängd (cm)}}$$

Tabell 2 ger de inställningar som skall användas för att ge dosen inom kortast möjliga tid (ljusintensitet 270 mW/cm). Ytterligare ett alternativ (ljusintensitet 200 mW/cm) har inkluderats för tillfällen när det är nödvändigt att anpassa inställningarna för lasrar vars totala kapacitet inte överstiger 2,5 W.

Tabell 2. Krav på fiberoptisk uteffekt och behandlingstider för att ge 130 J/cm² diffusorlängd med användning av centreringsballong

Längd på ballongens fönster (cm)	Diffusorns längd (cm)	Ljusintensitet (mW/cm)	Effektkrav för diffusorn ^a (W)	Behandlings-tid (sekunder)	Behandlingstid (minuter:sekunder)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50

7	9	270 200	2,44 1,80	480 650	8:00 10:50
---	---	------------	--------------	------------	---------------

^a Mätvärden erhållna genom nedsänkning av diffusorn i kyvetten i wattmetern och med långsam ökning av lasereffekten. Observera: Mer än 1,5 gånger effektkravet för diffusorn skall inte behövas från lasern. Om mer än så behövs skall systemet kontrolleras.

Korta fiberoptiska diffusorer ($\leq 2,5$ cm) skall användas vid förbehandling av noduli med 50 J/cm diffusorlängd innan reguljär ballongbehandling under den första laserljusbehandlingen eller vid ombehandling av ”överhoppade” områden efter det första ljusbehandlingstillfället. För denna behandling skall den fiberoptiska diffusorn användas utan ballong och en ljusintensitet på 400 mW/cm skall användas. Tabell 3 innehåller en lista med lämplig total fiberoptisk effekt och behandlingstider vid användning av en ljusintensitet på 400 mW/cm.

Tabell 3. Korta fiberoptiska diffusorer för användning utan centreringsballong för att ge 50 J/cm diffusorlängd vid en ljusintensitet på 400 mW/cm

Diffusorlängd (cm)	Effektkrav för diffusorn ^a (W)	Behandlingstid (sekunder)	Behandlingstid (minuter:sekunder)
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 Mätvärden erhållna genom nedsänkning av diffusorn i kyvetten i wattmetern och med långsam ökning av lasereffekten. Observera: mer än 1,5 gånger effektkravet för diffusorn skall inte behövas från lasern. Om mer än så behövs skall systemet kontrolleras.

Den första ljusbehandlingen

Maximalt 7 cm av Barretts mukosa behandlas vid det första ljusbehandlingstillfället med användning av centreringsballong i passande storlek och fiberoptisk diffusor (tabell 1). Närhelst möjligt skall det segment som utvalts för den första ljusbehandlingen inkludera alla områden med höggradig dysplasi. Dessutom bör det segment med Barretts esofagus som utvalts för behandling inkludera marginaler med normal vävnad om några millimeter i både den proximala och distala änden närhelst detta är möjligt. Noduli skall förbehandlas med en ljusdos på 50 J/cm diffusorlängd med en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor placerad direkt mot noduli, efterföljt av den reguljära ballongbehandlingen enligt beskrivning ovan.

Upprepad ljusbehandling

En andra laserljusbehandling kan ges till ett tidigare behandlat segment som uppvisar ”överhoppade” områden (dvs. områden som inte visar tillräckligt slemhinnesvar) med användning av en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor med ljusdosen 50 J/cm diffusorlängd (se tabell 3). Behandlingsregimen sammanfattas i tabell 4. Patienter med Barretts esofagus > 7 cm skall få det resterande obehandlade området med Barrets epitel behandlat med en andra PDT-kur minst 90 dagar senare.

Tabell 4. Höggradig dysplasi i Barretts esofagus ≤ 7 cm

Åtgärd	Studiedag	Utrustning för ljusbehandling	Behandlingssyfte
PhotoBarr-injektion	Dag 1	Ej tillämpligt	Upptag av Fotosensibiliserare
Laserljusbehandling	Dag 3 ^a	3, 5 eller 7 cm ballong (130 J/cm)	Fotoaktivering
Laserljusbehandling	Dag 5	Kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor (50 J/cm)	Behandling enbart av ”överhoppade” områden

^a Diskreta noduli kommer att få en inledande ljusdos på 50 J/cm (med användning av kort diffusor) innan ljusbehandlingen med ballong.

Patienten kan få en andra PDT-kur tidigast 90 dagar efter den inledande behandlingen; upp till tre PDT-kurer (med minst 90 dagar mellan varje injektion) skall ges till ett tidigare behandlat segment som fortfarande uppvisar höggradig dysplasi eller till ett nytt segment om det första Barrettssegmentet var >7 cm långt. Både residualsegment och nya segment kan behandlas under samma ljusbehandlingstillfälle(n) om den totala längden av segmentet som behandlas med en ballong/diffusorkombination inte överstiger 7 cm. I fall med tidigare behandlade esofagussegment, där det inte är tillräckligt läkt och/eller där histologisk biopsibedomning är oklar, kan efterföljande PDT-kur fördröjas med ytterligare 1-2 månader.

Särskilda försiktighetsmått för att tillförsäkra korrekt dosering av PhotoBarr och/eller ljus är avgörande, eftersom felberäkning av antingen läkemedel eller ljusdos kan leda till mindre effektiv behandling eller orsaka skador hos patienten. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr skall ges av läkare som är utbildad i endoskopisk användning av PDT och endast i lokaler med lämplig utrustning för utförande av åtgärden.

Särskilda patientgrupper

Pediatriiska patienter

Användning av PhotoBarr rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Dosjustering på grund av ålder är ej nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Inverkan av nedsatt njurfunktion vid exponering för porfimeronatrium har inte utvärderats (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Inverkan av nedsatt leverfunktion vid exponering för porfimeronatrium har inte utvärderats (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra porfyrier eller mot något av hjälpämnen.

Porfyri.

Gravt nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

Varicer i esofagus eller mage eller patienter med esofagussår >1 cm i diameter.

Trakeoesofageal eller bronkoesofageal fistel.

Misstänkt erosion av större blodkärl på grund av risken för massiv, potentiellt dödlig blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekt och i synnerhet säkerhet vid PDT med PhotoBarr har inte fastställts hos patienter med kontraindikation för/som inte är lämpliga för esophagektomi. Fotodynamisk behandling med PhotoBarr har endast studerats hos patienter som inte lider av svåra sjukdomar, såsom kronisk hjärtsufficiens eller svåra lungsjukdomar som kan göra patienten mindre lämpad för kirurgiska ingrepp.

I kliniska prövningar har PDT med PhotoBarr endast testats hos patienter som varit behandlingsnaiva beträffande mukosal ablationsbehandling. Säkerhet och effektivitet har inte utvärderats hos patienter med behandlingssvikt vid annan lokal mukosal ablationsbehandling.

Åldringar

Patienter som är äldre än 75 år kan lida högre risk för respiratoriska biverkningar, såsom pleurautgjutning och dyspné.

Lung- eller hjärtrubbningar

Patienter med lung- eller hjärtsjukdom eller anamnes på sådana sjukdomar skall behandlas med försiktighet. Dessa patienter kan lida högre risk för att utveckla hjärt- eller lungrelaterade biverkningar, såsom hjärtrymrubbningar, angina pectoris, dyspné, hosta, pleurautgjutning, faryngit, atelektas, samt händelser som dehydrering (se även avsnitt 4.8).

Ljuskänslighet

Alla patienter som får PhotoBarr kommer att bli ljuskänsliga och måste vidta försiktighetsåtgärder för att undvika exponering av hud och ögon för direkt solljus eller stark inomhusbelysning (från undersökningslampor inklusive tandläkarlampor, lampor i operationsrum, direkt ljus från glödlampor, neonlampor etc.) under minst 90 dagar efter behandlingen, då en del patienter kan förbli ljuskänsliga i upp till 90 dagar eller mer. Under den här perioden skall patienterna använda mörka solglasögon (med en genomsläpplighet för vitt ljus som är <4%) när de vistas utomhus. Ljuskänsligheten beror på rester av fotoaktiva ämnen som kommer att finnas i hudens alla delar. Exponering av huden för normal inomhusbelysning är dock fördelaktigt, eftersom läkemedelsresterna gradvis kommer att inaktiveras genom en fotoblekningsreaktion. Patienterna skall följaktligen inte stanna inomhus i mörklagda rum under den här perioden och skall uppmuntras att exponera huden för normal inomhusbelysning. Ljuskänslighetsnivån kommer att variera för olika kroppsdelar beroende på graden av tidigare ljusexponering. Innan ett område av huden exponeras för direkt solljus eller stark inomhusbelysning skall patienten testas för kvarvarande ljuskänslighet. Ett litet hudområde skall exponeras för solljus under 10 minuter. Vävnaden runt ögonen kan vara känsligare och det rekommenderas därför inte att ansiktet används för testning. Om ingen ljuskänslighetsreaktion (erytem, ödem, blåsor) uppstår inom 24 timmar kan patienten gradvis återuppta normala utomhusaktiviteter, till en början försiktigt och sedan successivt öka exponeringen. Om ljuskänslighetsreaktion uppstår med det begränsade hudtestet bör patienten fortsätta att iaktta försiktighetsåtgärder i ytterligare 2 veckor innan omtestning. Om patienter reser till ett annat geografiskt område med mer solsken bör de göra ett nytt test för sin ljuskänslighetsnivå. Vanliga solskyddsmedel mot UV (ultraviolett) strålning har ingen verkan som skydd mot ljuskänslighetsreaktioner eftersom fotoaktivering orsakas av synligt ljus.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga farmakokinetik- och säkerhetsdata för patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på bevis för en primärt lever-/gallgångseliminering av fotoaktiva ämnen kan svårighetsgraden av fototoxiska reaktioner och fotosensitivitetsperiodens varaktighet hos patienter med någon grad av nedsatt leverfunktion ökas. PhotoBarr är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Patienter med svagt till måttligt nedsatt leverfunktion bör tydligt instrueras om att perioden som kräver försiktighetsåtgärderna som beskrivs nedan kan vara längre än 90 dagar.

Ögonkänslighet

Patienter informeras om att råd göra med sin oftalmolog om de upptäcker några förändringar i synen efter behandling med PhotoBarr PDT.

Överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats. I fall av en allergisk reaktion, bör lämpliga åtgärder (vårdstandard) vidtas och PDT-behandlingen bör inte upprepas. Läkemedlet bör endast gest när material och personal med erfarenhet av att utvärdera och behandla anafylaxi är omedelbart tillgängliga.

Icke-hjärtrelaterad bröstsmärta

Efter PDT-behandling kan patienter klaga på substernala bröstsmärtor på grund av inflammatoriskt svar inom behandlingsområdet. Sådana smärtor kan vara tillräckligt intensiva för att berättiga kortvarig förskrivning av opiatanalgetika.

Esofagusstenos

Profylaktisk användning av kortikosteroider i syfte att reducera strikturbildning skall undvikas under PDT eftersom det har visat sig att minskning inte sker och istället eventuell försämring av strikturbildning.

Patientnutrition

PhotoBarr PDT orsakar regelbundet dysfagi, odynofagi, illamående och kräkning. Patienten skall därför informeras om att inta flytande föda under de första dagarna (upp till 4 veckor) efter laserljusbehandlingen. Patienten skall informeras om att återvända till kliniken för utvärdering och för att vid behov får intravenös vätska om intag av föda och/eller dryck blir omöjligt eller om upprepade kräkningar uppstår.

Användning före och efter strålbehandling

Om PDT skall användas före eller efter strålbehandling skall tillräckligt med tid ges mellan behandlingstillfällena för att säkerställa att den inflammatoriska reaktion som frambringats under den första behandlingen har hunnit avta innan den andra behandlingen påbörjas.

Tromboemboli

Risken för tromboembolihändelser kan ökas, särskilt hos patienter med långvarig immobilisering, efter större kirurgiska ingrepp och andra tromboemboliska riskfaktorer.

Uppföljning

Data beträffande långtidseffekten av PhotoBarr (efter två år) finns ännu inte tillgängliga. Dessutom måste behandlande läkare vara medveten om möjligheten för uppkomst av skvamös överväxt och risken för att förbise cancer. Därför skall fullgod och rigorös övervakning fortsättas trots möjlig endoskopisk partiell eller fullständig restitution av den normala skvamösa mukosan. I kliniska prövningar med PhotoBarr skedde uppföljande övervakning var tredje eller var sjätte månad efter att fyra på varandra följande biopsiresultat hade visat att det inte fanns någon mer höggradig dysplasi (se avsnitt 5.1). Tillgängliga riktlinjer för behandling och övervakning skall iakttas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella studier av farmakokinetiska interaktioner mellan PhotoBarr och andra läkemedel har gjorts.

En studie av farmakodynamiska interaktioner har visat att kortikosteroider som ges innan eller tillsammans med PDT för att minska strikturbildning kan minska behandlingens säkerhet.

Det är möjligt att samtidig användning av andra fotosensibiliserande medel (t.ex. tetracykliner, sulfonamider, fentiaziner, sulfonureid hypoglykemiska medel, tiaziddiuretika, griseofulvin och fluorokinoloner) kan öka ljuskänslighetsreaktionen.

PhotoBarr PDT orsakar direkt intracellulär skada genom att initiera radikala kedjereaktioner som skadar intracellulära membran och mitokondrier. Vävnadsskador uppstår också genom ischemi sekundär till vasokonstriktion, trombocytaktivering, aggregation och koagulering. Djur- och cellstrukturstudier tyder på att många aktiva substanser skulle kunna påverka effekterna av PDT och möjliga exempel på detta beskrivs nedan. Det finns inga humandata som stöder eller motbevisar dessa möjligheter. Föreningar som släcker aktiva syrespecies eller rensar ut radikaler, såsom dimetylsulfoxid, betakaroten, etanol, formiat och mannitol kan förväntas minska aktiviteten av PDT. Prekliniska data tyder också på att vävnadsischemi, allopurinol, kalciumkanalblockerare och vissa prostaglandinsynteshämmare kan interferera med PhotoBarr

PDT. Läkemedel som minskar koagulering, vasokonstriktion eller trombocytaggregation, t.ex. tromboxan A₂-hämmare, kan minska effekten av PDT.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data tillgängliga avseende exponering för porfimeronatrium under graviditet. Djurstudier är otillräckliga med avseende på effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, nedkomst och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människor är okänd. Porfimeronatrium skall inte användas under graviditet såvida det inte här helt nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektivt preventivmedel före, under och minst 90 dagar efter behandling.

Amning

Det är inte känt om porfimeronatrium utsöndras i human bröstmjölks. Hos råttor utsöndrades porfimeronatrium i bröstmjölken. Amning bör avslutas innan påbörjande av behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Behandling med lugnande medel kan komma att behövas inför PDT-åtgärden och försiktighet skall följaktligen iaktas. Patienter skall inte framföra fordon eller använda maskiner efter ljusbehandlingen om de har fått lugnande medel för behandlingen.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Alla patienter som behandlas med PhotoBarr blir ljuskänsliga och måste iaktta försiktighetsåtgärder för att undvika solljus och stark inomhusbelysning (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk open label-studie fick alla 24 friska försökspersoner ljuskänslighetsreaktioner, vilka representerades karaktäristiskt med erytematösa utslag och ödem, och varierade i intensitet från milda till måttliga.

Ljuskänslighetsreaktionerna uppstod framför allt i ansikte, på händer och hals, vilka är de områden av huden som är mest känsliga för oavsiktlig exponering för solljus. Andra mindre vanliga hudmanifestationer rapporterades på områden där ljuskänslighetsreaktioner hade uppstått, såsom ökad hårväxt, hudmissfärgning, noduli i huden, rynkor och bräcklig hud. Dessa manifestationer kan anses bero på ett tillstånd av pseudoporfyri (tillfällig läkemedelsinducerad kutan porfyri).

Ljuskänslighetsreaktionernas frekvens och karaktär i denna studie skiljer sig från dokumenterade incidenser som setts vid tidigare kliniska studier på cancerpatienter (cirka 20%) eller tidigare rapporterad spontan incidens vid kommersiellt bruk av PhotoBarr (< 20%). Det är möjligt att förlängd ljusexponering vid den kliniska forskningsenheten eller oavsiktlig exponering efter utskrivning kan vara ansvarig för den höga frekvensen av ljuskänslighetsreaktioner. Den mer aktiva livsstilen hos friska och relativt yngre försökspersoner jämfört med cancerpatienter kan ha varit en bidragande faktor till dessa ljuskänslighetsreaktioner.

En grupp som behandlades med PhotoBarr PDT plus omeprazol jämfördes med en grupp som behandlades med enbart omeprazol i den kontrollerade kliniska studien för Barretts esofagus med höggradig dysplasi. I gruppen som fick PDT + omeprazol behandlades 133 patienter. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var ljuskänslighetsreaktioner (69%), esofagusstenos (40%), kräkning (32%), bröstsmärtor av icke-kardiell genes (20%), pyrexia (20%), dysfagi (19%), förstoppning (13%), dehydrering (12%) och illamående (11%). Majoriteten av dessa rapporterade biverkningar var av mild till måttlig intensitet.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats är listade nedan i tabell 5 efter organklass och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); inte kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5. Sammanfattning av biverkningar med porfimeronatrium

<u>Infektioner och infestationer</u> <i>Mindre vanliga:</i> Bronkit, nagelsvampsinfektion, sinusit, hudinfektion <i>Inte kända:</i> Pneumoni
<u>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</u> <i>Mindre vanliga:</i> Basalcellscarcinom, lentigo
<u>Blodet och lymfsystemet</u> <i>Mindre vanliga:</i> Leukocytos <i>Inte kända:</i> Anemi
<u>Immunsystemssjukdomar</u> <i>Inte kända:</i> Överkänslighet
<u>Metabolism och nutrition</u> <i>Mycket vanliga:</i> Dehydrering* <i>Vanliga:</i> Minskad aptit, elektrolytobalans <i>Mindre vanliga:</i> Hypokalemi
<u>Psykiska störningar</u> <i>Vanliga:</i> Ångest, sömnlöshet <i>Mindre vanliga:</i> Nervositet
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u> <i>Vanliga:</i> Huvudvärk, paraesthesi, dysgeusi <i>Mindre vanliga:</i> Yrsel, hypoesthesi, tremor
<u>Ögonsjukdomar</u> <i>Mindre vanliga:</i> Ögonirritation, ögonödem <i>Inte kända:</i> Gråstarr
<u>Öron och balansorgan</u> <i>Mindre vanliga:</i> Dövhets, tinnitus, förvärrad tinnitus
<u>Hjärtat</u> <i>Vanliga:</i> Takykardi, bröstsmärtor <i>Mindre vanliga:</i> Angina pectoris, förmaksflimmer, förmaksfladder, obehagskänsla i bröstet
<u>Blodkär</u> <i>Mindre vanliga:</i> Hypertoni, blödning, blodvallningar, hypotoni, ortostatisk hypotoni <i>Inte kända:</i> Emboli, djup ventrombos, flebit
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u> <i>Vanliga:</i> Pleurautgjutning, faryngit, atelektas, dyspné <i>Mindre vanliga:</i> Kvävning, ansträngningsutlöst dyspné, hemoptys, hypoxi, nästäppa, aspirationspneumoni, produktiv hosta, andningsdepression, täppta luftvägar, pipande andning

<u>Magtarmkanalen</u>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Förvärvad esofagusstenos*, kräkning*, dysfagi, förstoppning, illamående*
<i>Vanliga:</i>	Hicka, odynofagi, diarré, dyspepsi, esofagussår, övre magsmärtor*, magsmärtor, hematemes, esofageal smärta, eruktation, melena, esofageala rubbningar, reflux, abdominell rigiditet, esofagusspasm, esofagit
<i>Mindre vanliga:</i>	Lös avföring, ulcerös esofagit, abdominellt obehag, utspänd mage, nedre magsmärtor, förvärvad pyloristenos, nariga läppar, kolit, flatulens, gastrit, gastrointestinal blödning, halitos, esofagusblödning, perforation av esofagus
<i>Inte kända:</i>	Trakeoesofageal fistel, gastrointestinal nekros
<u>Hudvävnad</u>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Ljuskänslighetsreaktion
<i>Vanliga:</i>	Klåda, utslag, bräcklig hud, hudmissfärgning, hudsår, exfoliativ dermatit, torr hud, milier, makulopapulöst utslag, papulöst utslag, ärr, hyperpigmentering av huden, hudlesioner, noduli i huden, urticaria
<i>Mindre vanliga:</i>	Kallsvette, dermatit, abnormal hårväxt, ökad tendens till blåmärken, keloid ärrbildning, nattsvette, ljuskänslighetsutslag, makulösa utslag, fjälliga utslag, sårskorpor, smärtande ärr, vitiligo
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
<i>Vanliga:</i>	Ryggsmärtor, extremitetssmärtor
<i>Mindre vanliga:</i>	Ledkontraktur, minskad rörlighet i lederna, muskuloskeletal bröstsmärta, plantarfascit
<u>Njurar och urinvägar</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Urinretention
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Gynekomasti
<u>Medfödda och genetiska störningar</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Pigmenterad naevus
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Pyrexia
<i>Vanliga:</i>	Stelhet, trötthet
<i>Mindre vanliga:</i>	Värmekänslor, erytem vid injektionsstället, letargi, sjukdomskänsla, perifert ödem, smärta, pittingödem, temperaturintolerans, svaghet
<u>Undersökningar</u>	
<i>Vanliga:</i>	Viktninskning, ökad kroppstemperatur
<i>Mindre vanliga:</i>	Minskning av blodalbumin, ökning av B-klorid, ökning av B-urea, minskning av hematokrit, minskning av hemoglobin, minskad syrgasmättnad, minskning av totalprotein
<u>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</u>	
<i>Vanliga:</i>	Smärta efter behandling, abrasion
<i>Mindre vanliga:</i>	Blåsor, blödning efter behandlingen

* se avsnitt c.

c. Beskrivning av vissa biverkningar

Av de allvarliga biverkningarna i gruppen som fick PhotoBarr + omeprazol ansågs 44 (23,1%) vara relaterade till behandlingen. Den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade allvarliga biverkningen var dehydrering (4%), vilken upplevdes av 5 patienter. Majoriteten av de allvarliga biverkningar som upplevdes var gastrointestinala rubbningar (8% – 11 patienter), särskilt illamående (3% – 4 patienter), kräkning (3% – 4 patienter) och övre magsmärtor (2% – 2 patienter).

Majoriteten av de behandlingsassocierade esofagusstenoser (vilket inkluderar esofagusförträngning och esofagusstrikturer) som rapporterades i gruppen med PhotoBarr PDT + omeprazol var av mild eller måttlig intensitet (92%). Alla incidenser med strikturer ansågs behandlingsassocierade och 1% av dessa ansågs allvarlig.

En förekomstfrekvens på 1% för esofagusstrikturer sågs vid den första behandlingskuren. Förekomstfrekvensen steg till 32% när en andra behandlingskur gavs, särskilt där det första och andra behandlingsområdet överlappade, och uppgick till 10% för dem som gavs en tredje behandlingskur. Majoriteten av dessa var av mild till måttlig intensitet och kunde hanteras genom 1-2 dilatationer. Åtta procent var allvarliga och krävde multipla (6 - >10) dilatationer. Esofageal stenosering kan inte minskas eller elimineras med användning av steroider.

4.9 Överdoser

PhotoBarr

Inga fall av överdosering med PhotoBarr har rapporterats. Den rekommenderade dosen på 2 mg/kg, istället för den rekommenderade engångsadministreringen, gavs två gånger med två dagars mellanrum (10 patienter) och tre gånger inom två veckor (1 patient) utan att några märkbara biverkningar rapporterades. Effekten av en överdos på ljuskänslighetsreaktionens duration är inte känd. Laserbehandling skall inte ges om en överdos av PhotoBarr har administrerats. Vid överdosering skall patienten skydda ögon och hud från direkt solljus eller stark inomhusbelysning under 90 dagar. Patienten skall efter denna period testas för kvarvarande ljuskänslighet (se avsnitt 4.4). Porfimerenatrium är inte dialyserbart.

Laserljus

Ljusdoserna på två till tre gånger den rekommenderade dosen har getts till ett fåtal patienter med ytliga endobronkiala tumörer. En patient fick livshotande dyspné och de övriga fick inga märkbara komplikationer. Ökade symtom och skada på normal vävnad kan förväntas efter överdosering med ljus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sensibiliserande ämnen för strålning/fotodynamisk behandling, ATC-kod: L01X D01

Verkningsmekanism

Porfimerenatrium är en blandning av porfyrinenheter som är sammanlänkade i kedjor med två till åtta enheter. Porfimerenatriums cytotoxiska verkan är beroende av ljus och syre. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr är en process i två steg. Det första steget är en intravenös injektion med PhotoBarr. Clearance från olika vävnader sker under 40-72 timmar men tumörer, hud och organ i det retikuloendoteliala systemet (inklusive lever och mjälte) retinerar porfimerenatrium under en längre period. Belysning av målområdet med laserljus med en våglängd på 630 nm utgör det andra steget i behandlingen. Selektivitet av tumörer och dysplastisk vävnad kan ske under behandlingen, delvis genom selektiv retention av porfimerenatrium men huvudsakligen genom selektiv tillförsel av ljus. Cellskada orsakad av porfimerenatrium PDT beror på propagering av fria radikalreaktioner. Initiering av radikaler kan ske när porfimerenatrium har absorberat ljus och bildat ett porfyrinexciterat tillstånd. Elektronöverföring från porfimerenatrium till molekylärt syre kan då generera syreradikaler. Efterföljande fria radikalreaktioner kan bilda superoxid- och hydroxylradikaler. Tumörcellsdöd inträffar också genom ischemisk nekros sekundär till vaskulär ocklusion som tycks medieras delvis genom frigörande av tromboxan A₂. Laserbehandlingen

inducerar en fotokemisk (inte en termal) effekt. Den nekrotiska reaktionen och associerat inflammatoriskt svar utvecklas under flera dagar.

Klinisk effekt

I en kontrollerad klinisk studie jämfördes en patientgrupp (n=183) som fick PhotoBarr PDT + omeprazol med en grupp patienter som fick enbart omeprazol (n=70). Lämpliga patienter för den här studien hade biopsibelagd höggradig dysplasi i Barretts esofagus. Patienter exkluderades från studien om de hade invasiv esofagus cancer, anamnes på annan cancer än icke-melanom hudcancer eller om de redan behandlats med PDT esofagealt. Andra exklusionskriterier var patienter med kontraindikationer för omeprazolbehandling.

Patienter randomiserade till behandling med PDT fick PhotoBarr i dosen 2 mg/kg kroppsvikt genom långsam intravenös injektion under 3 till 5 minuter. En eller 2 laserljusbehandlingar gavs efter injektionen med PhotoBarr. Den första laserljusbehandlingen skedde 40-50 timmar efter injektion och en andra behandling, om indicerad, skedde 96-120 timmar efter injektion. Samtidig medicinering med omeprazol (20 mg, två gånger dagligen) påbörjades minst 2 dagar innan injicering med PhotoBarr. Patienter randomiserade till gruppen som bara fick omeprazol gavs 20 mg oralt omeprazol, två gånger dagligen, under hela studieperioden.

Patienter följdes upp var tredje månad tills 4 kvartalsvisa uppföljande endoskopiska biopsiresultat varit negativa för höggradig dysplasi, och sedan varannan månad tills den sist inkluderade patienten hade fullföljt ett minimum av 24 månaders uppföljningsbedömningar efter randomisering.

PhotoBarr PDT + omeprazol var effektivt för eliminering av höggradig dysplasi i patienter med Barretts esofagus. Vid slutlig analys, utförd efter minst 24 månaders uppföljning, uppvisade en statistiskt signifikant andel patienter (77%) i gruppen som behandlades med PhotoBarr PDT + omeprazol en komplett ablation av höggradig dysplasi, jämfört med 39% av patienterna i gruppen som enbart fick omeprazol ($p<0,0001$). Femtiotvå procent av patienterna i gruppen som behandlades med PDT + omeprazol uppvisade normalt skvamöst epitel, medan 59% hade avsaknad av dysplasi, jämfört med 7% respektive 14% i gruppen som enbart fick omeprazol ($p<0,0001$). Detta resultat bekräftar det som observerades efter minst 6 månaders uppföljning, vilket visade ablation av höggradig dysplasi hos 72% av patienterna i gruppen som fick PhotoBarr PDT + omeprazol, jämfört med 31% i gruppen som enbart fick omeprazol. Fyrtioen procent av patienterna uppvisade normalt skvamöst epitel och 49% hade frånvaro av dysplasi.

Vid slutet av den minst tvååriga uppföljningsperioden hade 13% i gruppen med PhotoBarr + omeprazol progredierat till cancer, jämfört med 28% i gruppen med enbart omeprazol i ITT (intent to treat) populationen. Proportionen av patienter som progredierade till cancer i gruppen som fick PhotoBarr PDT + omeprazol var statistiskt lägre än i gruppen som enbart fick omeprazol ($p=0,0060$). Vid slutet av uppföljningsperioden indikerade överlevnadskurvorna att patienterna i gruppen som fick PhotoBarr PDT + omeprazol hade 83% chans att vara cancerfria, jämfört med 53% chans för patienterna i gruppen som enbart fick omeprazol. Jämförelse mellan överlevnadskurvor mellan de båda behandlingsarmarna med log rank-test visade en statistiskt signifikant skillnad mellan kurvorna för de båda grupperna i ITT-populationen ($p=0,0014$), vilket tyder på en signifikant fördröjning i progredieringen till cancer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för porfimeratrium har studerats hos 12 patienter med endobronkiell cancer och hos 23 friska personer (11 män och 12 kvinnor), vilka gavs 2 mg/kg porfimeratrium genom långsam intravenös injektion. Plasmaprover togs under 56 dagar (på patienter) eller 36 dagar (på friska frivilliga) efter injektion.

Hos patienterna var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) 79,6 µg/ml (variationskoefficient 61%, spridning 39-222), och hos de friska frivilliga var $C_{\max}$ 40 µg/ml och AUC_{inf} var 2 400 µg/h/ml.

Distribution

Proteinbindningsgraden *in vitro* i humanserum är cirka 90% för porfimeronatrium och oberoende av koncentration mellan 20 och 100 µg/ml.

Eliminering

Porfimeronatrium avlägsnas långsamt ur kroppen, med en genomsnittlig CL_T på 0,859 ml/h/kg (variationskoefficient 53%) hos patienter. Serumsönderfallet var biexponentiellt med långsam distributionsfas och mycket lång elimineringsfas som började cirka 24 timmar efter injektion. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) var 21,5 dagar (variationskoefficient 26%, spridning 264-672) hos patienter och 17 dagar hos friska frivilliga.

Särskilda patientgrupper

Inverkan av nedsatt njur- och leverfunktion vid exponering för porfimeronatrium har inte utvärderats (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Kön hade ingen inverkan på de farmakokinetiska parametrarna med undantag för $t_{\max}$ som var cirka 1,5 timmar hos kvinnor och 0,17 timmar hos män. Vid tiden för avsedd fotoaktivering, 40-50 timmar efter injektion, var de farmakokinetiska profilerna för porfimeronatrium mycket lika hos män och kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Porfimeronatrium var inte mutagen i standardtester för genotoxicitet i frånvaro av ljus. Vid ljusaktivering var porfimeronatrium mutagen i en del *in vitro*-tester.

Reproduktionstoxikologiska studier var otillräckliga för att ge stöd åt säkerheten för användning av porfimeronatrium vid graviditet då ingen ljusaktivering hade använts. I dessa studier sågs fostertoxicitet, men ingen teratogenicitet, hos råttor och kaniner enbart vid förhöjda intravenösa doser (4 mg/kg eller mer) administrerade med en ökad frekvens (1 gång om dagen) jämfört med den kliniska användningen.

Prekliniska studier indikerar att utsöndring av porfimeronatrium-komponenter sker primärt via faeces.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för justering av pH-värdet)
Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulver: 3 år

Efter rekonstituering: använd omedelbart (inom 3 timmar).

Efter rekonstituering skall PhotoBarr användas omedelbart (inom 3 timmar) och skyddas mot ljus. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 3 timmar vid 23 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är lagringstid och förhållanden innan användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för rekonstituerad produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 mg pulver i injektionsflaska (glas typ I, 7 ml kapacitet) med grå butylpropp.
Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för rekonstituering

Förpackningen med 15 mg PhotoBarr skall rekonstitueras med 6,6 ml 5% glukoslösning till injektion, vilket ger en slutlig porfimer-natrium-koncentration av 2,5 mg/ml i injektionsvätskan.

Använd inte andra spädningsmedel. Blanda inte PhotoBarr med andra läkemedel i samma lösning.

Tillräckligt många injektionsflaskor med PhotoBarr skall rekonstitueras för att ge patienten en dos på 2 mg/kg. För de flesta patienter (upp till 75 kg) är det tillräckligt med två injektionsflaskor med 75 mg PhotoBarr. En injektionsflaska med 15 mg PhotoBarr behövs för varje ytterligare 7,5 kg kroppsvikt.

Spill och destruktion

Utspillt PhotoBarr skall torkas upp med en fuktig trasa. Kontakt med hud och ögon skall undvikas på grund av eventuella ljuskänslighetsreaktioner vid exponering för ljus. Användning av gummihandskar och skydd för ögonen rekommenderas.

PhotoBarr är avsedd för engångsbruk och oanvänd lösning skall kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Oavsiktlig exponering

PhotoBarr är inte primärt irriterande varken för ögon eller för hud. Eftersom det dock har en potential att inducera ljuskänslighet kan PhotoBarr vara irriterande för ögon och/eller hud vid starkt ljus. Det är viktigt att undvika kontakt med ögonen och huden vid beredning och/eller administrering. Liksom vid terapeutisk överdosering måste en oavsiktligt överexponerad person skyddas från starkt ljus.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/272/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25 mars 2004

Datum för senaste förnyelse: 4 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om denna produkt finns på det Europeiska läkemedelsverkets webbsida,
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PhotoBarr 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 75 mg porfimer-natrium. Efter rekonstituering innehåller varje lösning 2,5 mg porfimer-natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Ett mörk rött till rödbrunt lyofiliserat pulver eller kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fotodynamisk terapi (PDT) med PhotoBarr är indicerat för ablation av höggradig dysplasi hos patienter med Barretts esofagus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Fotodynamisk terapi med PhotoBarr skall endast utföras av, eller under uppsikt av, läkare med erfarenhet av endoskopisk laserbehandling. Läkemedlet bör endast ges när material och personal med erfarenhet av att utvärdera och behandla anafylaxi är omedelbart tillgängliga.

Dosering

Den rekommenderade dosen PhotoBarr är 2 mg/kg kroppsvikt.

Rekonstituerad PhotoBarr lösning (ml) = $\frac{\text{patientens vikt (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{patientens vikt}$

Efter rekonstituering är PhotoBarr en mörkt röd till rödbrun, ogenomskinlig lösning.

Endast lösning utan partiklar och utan synliga tecken på försämring skall användas.

Fotodynamisk terapi med PhotoBarr är en process i två steg som kräver administrering av både läkemedel och ljus. En behandlingskur med PDT består av en injektion plus en eller två ljusbehandlingar.

I fall med ihållande höggradig dysplasi kan ytterligare behandlingskurer ges (upp till max tre kurer med minst 90 dagars mellanrum) för att öka svarsfrekvensen. Detta måste vägas mot högre frekvens strikturbildning (se avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1).

Progrediering till cancer var relaterad till antal PDT-kurer som gavs. Patienter som fick en kur med PDT hade större risk för progrediering till cancer än patienter som fick två eller tre PDT-kurer (50% jämfört med 39% respektive 11%).

Administreringssätt

För instruktioner om rekonstituering innan administrering, se avsnitt 6.6.

Läkaren skall vara utbildad i användning av PDT. Det första steget i PDT är en långsam intravenös injicering av PhotoBarr. Det andra steget i behandlingen är belysning med laserljus 40-50 timmar efter injektion med PhotoBarr. Patienter kan ges en andra behandling med laserljus 96-120 timmar efter administrering.

PhotoBarr skall ges som en långsam intravenös engångsinjektion under 3 till 5 minuter i dosen 2 mg/kg kroppsvikt. Vid oavsiktlig extravasal injicering kan skador på den extravasala vävnaden uppstå. Följaktligen skall försiktighet iaktas så att extravasering inte uppstår vid injektionsstället. Om extravasering sker skall området skyddas mot ljus i minst 90 dagar. Det finns inga kända fördelar med att injicera extravaseringsstället med någon annan substans.

Cirka 40-50 timmar efter administrering med PhotoBarr skall belysning göras med en fiberoptisk diffusor som förs in genom den centrala kanalen i en centreringsballong. Val av kombination av fiberoptisk diffusor/ballong beror på hur långt det esofageala området som skall behandlas är (tabell 1).

Tabell 1. Kombination av fiberoptisk diffusor/ballong^a

Längd behandlad Barrets mukosa (cm)	Storlek på fiberoptisk diffusor (cm)	Storlek på ballongens fönster (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^aNärhelst det är möjligt bör det Barrets esofagussegment som utvalts för behandling inkludera marginaler med normal vävnad om några millimeter i både den proximala och distala änden.

Ljusdoser

Fotoaktivering kontrolleras genom den totala mängden ljus som ges. Målsättningen är att exponera och behandla alla områden med höggradig dysplasi och hela längden av Barrets esofagus. Den ljusdos som ges kommer att vara 130 Joule/cm (J/cm) diffusorlängd med användning av en centreringsballong. Baserat på prekliniska studier varierar acceptabel ljusintensitet för ballong/diffusorkombinationen mellan 175-270 mW/cm diffusor.

För att beräkna dosen tillämpas följande specifika ljusdosimetriekvation för alla fiberoptiska diffusorer:

$$\text{Ljusdos (J/cm)} = \frac{\text{diffusorns uteffekt (W)} \times \text{behandlingstid (sekunder)}}{\text{diffusorlängd (cm)}}$$

Tabell 2 ger de inställningar som skall användas för att ge dosen inom kortast möjliga tid (ljusintensitet 270 mW/cm). Ytterligare ett alternativ (ljusintensitet 200 mW/cm) har inkluderats för tillfällen när det är nödvändigt att anpassa inställningarna för lasrar vars totala kapacitet inte överstiger 2,5 W.

Tabell 2. Krav på fiberoptisk uteffekt och behandlingstider för att ge 130 J/cm diffusorlängd med användning av centreringsballong

Längd på ballongens fönster (cm)	Diffusorns längd (cm)	Ljusintensitet (mW/cm)	Effektkrav för diffusorn ^a (W)	Behandlings-tid (sekunder)	Behandlingstid (minuter:sekunder)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270 200	1,90 1,40	480 650	8:00 10:50
7	9	270 200	2,44 1,80	480 650	8:00 10:50

^a Mätvärden erhållna genom nedsänkning av diffusorn i kyvetten i wattmetern och med långsam ökning av lasereffekten. Observera: Mer än 1,5 gånger effektkravet för diffusorn skall inte behövas från lasern. Om mer än så behövs skall systemet kontrolleras.

Korta fiberoptiska diffusorer ($\leq 2,5$ cm) skall användas vid förbehandling av noduli med 50 J/cm diffusorlängd innan reguljär ballongbehandling under den första laserljusbehandlingen eller vid ombehandling av ”överhoppade” områden efter det första ljusbehandlingstillfället. För denna behandling skall den fiberoptiska diffusorn användas utan ballong och en ljusintensitet på 400 mW/cm skall användas. Tabell 3 innehåller en lista med lämplig total fiberoptisk effekt och behandlingstider vid användning av en ljusintensitet på 400 mW/cm.

Tabell 3. Korta fiberoptiska diffusorer för användning utan centreringsballong för att ge 50 J/cm diffusorlängd vid en ljusintensitet på 400 mW/cm

Diffusorlängd (cm)	Effektkrav för diffusorn ^a (W)	Behandlingstid (sekunder)	Behandlingstid (minuter:sekunder)
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 Mätvärden erhållna genom nedsänkning av diffusorn i kyvetten i wattmetern och med långsam ökning av lasereffekten. Observera: mer än 1,5 gånger effektkravet för diffusorn skall inte behövas från lasern. Om mer än så behövs skall systemet kontrolleras.

Den första ljusbehandlingen

Maximalt 7 cm av Barretts mukosa behandlas vid det första ljusbehandlingstillfället med användning av centreringsballong i passande storlek och fiberoptisk diffusor (tabell 1). Närhelst möjligt skall det segment som utvalts för den första ljusbehandlingen inkludera alla områden med höggradig dysplasi. Dessutom bör det segment med Barretts esofagus som utvalts för behandling inkludera marginaler med normal vävnad om några millimeter i både den proximala och distala änden närhelst detta är möjligt. Noduli skall förbehandlas med en ljosdos på 50 J/cm diffusorlängd med en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor placerad direkt mot noduli, efterföljt av den reguljära ballongbehandlingen enligt beskrivning ovan.

Upprepad ljusbehandling

En andra laserljusbehandling kan ges till ett tidigare behandlat segment som uppvisar ”överhoppade” områden (dvs. områden som inte visar tillräckligt slemhinnesvar) med användning av en kort ($\leq 2,5$ cm) fiberoptisk diffusor med ljosdosen 50 J/cm diffusorlängd (se tabell 3). Behandlingsregimen sammanfattas i tabell 4. Patienter med Barretts esofagus > 7 cm skall få det resterande obehandlade området med Barretts epitel behandlat med en andra PDT-kur minst 90 dagar senare.

Tabell 4. Höggradig dysplasi i Barretts esofagus < 7 cm

Åtgärd	Studiedag	Utrustning för ljusbehandling	Behandlingssyfte
PhotoBarr-injektion	Dag 1	Ej tillämpligt	Upptag av fotosensibiliserare
Laserljusbehandling	Dag 3 ^a	3, 5 eller 7 cm ballong (130 J/cm)	Fotoaktivering
Laserljusbehandling	Dag 5	Kort (≤ 2.5 cm) fiberoptisk diffusor (50 J/cm)	Behandling enbart av ”överhoppade” områden

^aDiskreta noduli kommer att få en inledande ljusdos på 50 J/cm (med användning av kort diffusor) innan ljusbehandlingen med ballong.

Patienten kan få en andra PDT-kur tidigast 90 dagar efter den inledande behandlingen; upp till tre PDT-kurer (med minst 90 dagar mellan varje injektion) skall ges till ett tidigare behandlat segment som fortfarande uppvisar höggradig dysplasi eller till ett nytt segment om det första Barrettssegmentet var >7 cm långt. Både residualsegment och nya segment kan behandlas under samma ljusbehandlingstillfälle(n) om den totala längden av segmentet som behandlas med en ballong/diffusorkombination inte överstiger 7 cm. I fall med tidigare behandlade esofagussegment, där det inte är tillräckligt läkt och/eller där histologisk biopsibedömning är oklar, kan efterföljande PDT-kur fördröjas med ytterligare 1-2 månader.

Särskilda försiktighetsmått för att tillförsäkra korrekt dosering av PhotoBarr och/eller ljus är avgörande, eftersom felberäkning av antingen läkemedel eller ljusdos kan leda till mindre effektiv behandling eller orsaka skador hos patienten. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr skall ges av läkare som är utbildad i endoskopisk användning av PDT och endast i lokaler med lämplig utrustning för utförande av åtgärden.

Särskilda patientgrupper

Pediatrika patienter

Användning av PhotoBarr rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Äldre patienter (≥ 65 -års ålder)

Dosjustering på grund av ålder är ej nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Inverkan av nedsatt njurfunktion vid exponering för porfimeronatrium har inte utvärderats (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Inverkan av nedsatt leverfunktion vid exponering för PhotoBarr har inte utvärderats (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen och andra porfyrier eller mot något av hjälpämnen.
- Porfyri.
- Gravt nedsatt njur- och/eller leverfunktion.
- Varicer i esofagus eller mage eller patienter med esofagussår >1 cm i diameter.

- Trakeoesofageal eller bronkoesofageal fistel.
- Misstänkt erosion av större blodkärl på grund av risken för massiv, potentiellt dödlig blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekt och i synnerhet säkerhet vid PDT med PhotoBarr har inte fastställts hos patienter med kontraindikation för/som inte är lämpliga för esofagektomi. Fotodynamisk behandling med PhotoBarr har endast studerats hos patienter som inte lider av svåra sjukdomar, såsom kronisk hjärtinsufficiens eller svåra lungsjukdomar som kan göra patienten mindre lämpad för kirurgiska ingrepp.

I kliniska prövningar har PDT med PhotoBarr endast testats hos patienter som varit behandlingsnaiva beträffande mukosal ablationsbehandling. Säkerhet och effektivitet har inte utvärderats hos patienter med behandlingssvikt vid annan lokal mukosal ablationsbehandling.

Åldringar

Patienter som är äldre än 75 år kan lida högre risk för respiratoriska biverkningar, såsom pleuraugjutning och dyspné.

Lung- eller hjärtrubbningar

Patienter med lung- eller hjärtsjukdom eller anamnes på sådana sjukdomar skall behandlas med försiktighet. Dessa patienter kan lida högre risk för att utveckla hjärt- eller lungrelaterade biverkningar, såsom hjärtrytmrubbningar, angina pectoris, dyspné, hosta, pleuraugjutning, faryngit, atelektas, samt händelser som dehydrering (se även avsnitt 4.8).

Ljuskänslighet

Alla patienter som får PhotoBarr kommer att bli ljuskänsliga och måste vidta försiktighetsåtgärder för att undvika exponering av hud och ögon för direkt solljus eller stark inomhusbelysning (från undersökningslampor inklusive tandläkarlampor, lampor i operationsrum, direkt ljus från glödlampor, neonlampor etc.) under minst 90 dagar efter behandlingen, då en del patienter kan förbli ljuskänsliga i upp till 90 dagar eller mer. Under den här perioden skall patienterna använda mörka solglasögon (med en genomsläpplighet för vitt ljus som är <4%) när de vistas utomhus. Ljuskänsligheten beror på rester av fotoaktiva ämnen som kommer att finnas i hudens alla delar. Exponering av huden för normal inomhusbelysning är dock fördelaktigt, eftersom läkemedelsresterna gradvis kommer att inaktiveras genom en fotoblekningsreaktion. Patienterna skall följaktligen inte stanna inomhus i mörklagda rum under den här perioden och skall uppmuntras att exponera huden för normal inomhusbelysning. Ljuskänslighetsnivån kommer att variera för olika kroppsdelar beroende på graden av tidigare ljusexponering. Innan ett område av huden exponeras för direkt solljus eller stark inomhusbelysning skall patienten testas för kvarvarande ljuskänslighet. Ett litet hudområde skall exponeras för solljus under 10 minuter. Vävnaden runt ögonen kan vara känsligare och det rekommenderas därför inte att ansiktet används för testning. Om ingen ljuskänslighetsreaktion (erytem, ödem, blåsor) uppstår inom 24 timmar kan patienten gradvis återuppta normala utomhusaktiviteter, till en början försiktigt och sedan successivt öka exponeringen. Om ljuskänslighetsreaktion uppstår med det begränsade hudtestet bör patienten fortsätta att iakttäta försiktighetsåtgärder i ytterligare 2 veckor innan omtestning. Om patienter reser till ett annat geografiskt område med mer solsken bör de göra ett nytt test för sin ljuskänslighetsnivå. Vanliga solskyddsmedel mot UV (ultraviolett) strålning har ingen verkan som skydd mot ljuskänslighetsreaktioner eftersom fotoaktivering orsakas av synligt ljus.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga farmakokinetik- och säkerhetsdata för patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på bevis för en primärt lever-/gallgångseliminering av fotoaktiva ämnen kan svårighetsgraden av fototoxiska reaktioner och fotosensitivitetsperiodens varaktighet hos patienter med någon grad av nedsatt

leverfunktion ökas. PhotoBarr är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Patienter med svagt till måttligt nedsatt leverfunktion bör tydligt instrueras om att perioden som kräver försiktighetsåtgärderna som beskrivs nedan kan vara längre än 90 dagar.

Ögonkänslighet

Patienter informeras om att rådgöra med sin oftalmolog om de upptäcker några förändringar i synen efter behandling med PhotoBarr PDT.

Överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats. I fall av en allergisk reaktion, bör lämpliga åtgärder (vårdstandard) vidtas och PDT-behandlingen bör inte upprepas. Läkemedlet bör endast gest när material och personal med erfarenhet av att utvärdera och behandla anafylaxi är omedelbart tillgängliga.

Icke-hjärtrelaterad bröstsmärta

Efter PDT-behandling kan patienter klaga på substernala bröstsmärtor på grund av inflammatoriskt svar inom behandlingsområdet. Sådana smärtor kan vara tillräckligt intensiva för att berättiga kortvarig förskrivning av opiatanalgetika.

Esofagusstenos

Profylaktisk användning av kortikosteroider i syfte att reducera strikturbildning skall undvikas under PDT eftersom det har visat sig att minskning inte sker och istället eventuell försämring av strikturbildning.

Patientnutrition

PhotoBarr PDT orsakar regelbundet dysfagi, odynofagi, illamående och kräkning. Patienten skall därför informeras om att inta flytande föda under de första dagarna (upp till 4 veckor) efter laserljusbehandlingen. Patienten skall informeras om att återvända till kliniken för utvärdering och för att vid behov får intravenös vätska om intag av föda och/eller dryck blir omöjligt eller om upprepad kräkning uppstår .

Användning före och efter strålbehandling

Om PDT skall användas före eller efter strålbehandling skall tillräckligt med tid ges mellan behandlingstillfällena för att säkerställa att den inflammatoriska reaktion som frambringats under den första behandlingen har hunnit avta innan den andra behandlingen påbörjas.

Tromboemboli

Risken för tromboembolihändelser kan ökas, särskilt hos patienter med långvarig immobilisering, efter större kirurgiska ingrepp och andra tromboemboliska riskfaktorer.

Uppföljning

Data beträffande långtidseffekten av PhotoBarr (efter två år) finns ännu inte tillgängliga. Dessutom måste behandlande läkare vara medveten om möjligheten för uppkomst av skvamös överväxt och risken för att förbise cancer.

Därför skall fullgod och rigorös övervakning fortsättas trots möjlig endoskopisk partiell eller fullständig restitution av den normala skvamösa mukosan.

I kliniska prövningar med PhotoBarr skedde uppföljande övervakning var tredje eller var sjätte månad efter att fyra på varandra följande biopsireultat hade visat att det inte fanns någon mer höggradig dysplasi (se avsnitt 5.1).

Tillgängliga riktlinjer för behandling och övervakning skall iakttas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella studier av farmakokinetiska interaktioner mellan PhotoBarr och andra läkemedel har gjorts.

En studie av farmakodynamiska interaktioner har visat att kortikosteroider som ges innan eller tillsammans med PDT för att minska strikturbildning kan minska behandlingens säkerhet.

Det är möjligt att samtidig användning av andra fotosensibiliserande medel (t.ex. tetracykliner, sulfonamider, fentiaziner, sulfonureid hypoglykemiska medel, tiaziddiuretika, griseofulvin och fluorokinoloner) kan öka ljuskänslighetsreaktionen.

PhotoBarr PDT orsakar direkt intracellulär skada genom att initiera radikala kedjereaktioner som skadar intracellulära membran och mitokondrier. Vävnadsskador uppstår också genom ischemi sekundär till vasokonstriktion, trombocytaktivering, aggregation och koagulering. Djur- och cellstrukturstudier tyder på att många aktiva substanser skulle kunna påverka effekterna av PDT och möjliga exempel på detta beskrivs nedan. Det finns inga humandata som stöder eller motbevisar dessa möjligheter.

Föreningar som släcker aktiva syrespecies eller rensar ut radikaler, såsom dimetylsulfoxid, betakaroten, etanol, formiat och mannitol kan förväntas minska aktiviteten av PDT. Prekliniska data tyder också på att vävnadsischemi, allopurinol, kalciumkanalblockerare och vissa prostaglandinsynteshämmare kan interferera med PhotoBarr PDT. Läkemedel som minskar koagulering, vasokonstriktion eller trombocyttaggregation, t.ex. tromboxan A₂-hämmare, kan minska effekten av PDT.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data tillgängliga avseende exponering för porfimernatrium under graviditet. Djurstudier är otillräckliga med avseende på effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, nedkomst och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människor är okänd. Porfimernatrium skall inte användas under graviditet såvida det inte här helt nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektivt preventivmedel före, under och minst 90 dagar efter behandling.

Amning

Det är inte känt om porfimernatrium utsöndras i human bröstmjolk. Hos råttor utsöndrades porfimernatrium i bröstmjölken. Amning bör avslutas innan behandling påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

Behandling med lugnande medel kan komma att behövas inför PDT-åtgärden och försiktighet skall följaktligen iaktas. Patienter skall inte framföra fordon eller använda maskiner efter ljusbehandlingen om de har fått lugnande medel för behandlingen.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Alla patienter som behandlas med PhotoBarr blir ljuskänsliga och måste iaktta försiktighetsåtgärder för att undvika solljus och stark inomhusbelysning (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk open label-studie fick alla 24 friska försökspersoner ljuskänslighetsreaktioner, vilka representerades karaktäristiskt med erytematösa utslag och ödem, och varierade i intensitet från milda till måttliga.

Ljuskänslighetsreaktionerna uppstod framför allt i ansikte, på händer och hals, vilka är de områden av huden som är mest känsliga för oavsiktlig exponering för solljus. Andra mindre vanliga hudmanifestationer rapporterades på områden där ljuskänslighetsreaktioner hade uppstått, såsom ökad hårväxt, hudmissfärgning, noduli i huden, rynkor och bräcklig hud. Dessa manifestationer kan anses bero på ett tillstånd av pseudoporfyri (tillfällig läkemedelsinducerad kutan porfyri).

Ljuskänslighetsreaktionernas frekvens och karaktär i denna studie skiljer sig från dokumenterade incidenser som setts vid tidigare kliniska studier på cancerpatienter (cirka 20%) eller tidigare rapporterad spontan incidens vid kommersiellt bruk av PhotoBarr (< 20%). Det är möjligt att förlängd ljusexponering vid den kliniska forskningsenheten eller oavsiktlig exponering efter utskrivning kan vara ansvarig för den höga frekvensen av ljuskänslighetsreaktioner. Den mer aktiva livsstilen hos friska och relativt yngre försökspersoner jämfört med cancerpatienter kan ha varit en bidragande faktor till dessa ljuskänslighetsreaktioner.

En grupp som behandlades med PhotoBarr PDT plus omeprazol jämfördes med en grupp som behandlades med enbart omeprazol i den kontrollerade kliniska studien för Barretts esofagus med höggradig dysplasi. I gruppen som fick PDT + omeprazol behandlades 133 patienter. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var ljuskänslighetsreaktioner (69%), esofagusstenos (40%), kräkning (32%), bröstsmärtor av icke-kardiell genes (20%), pyrexia (20%), dysfagi (19%), förstoppning (13%), dehydrering (12%) och illamående (11%). Majoriteten av dessa rapporterade biverkningar var av mild till måttlig intensitet.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats är listade nedan i tabell 5 efter organklass och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); inte kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5. Sammanfattning av biverkningar med porfimeronatrium

<u>Infektioner och infestationer</u> Mindre vanliga: Bronkit, nagelsvampsinfektion, sinusit, hudinfektion Inte kända: Pneumoni
<u>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</u> Mindre vanliga: Basalcellscarcinom, lentigo
<u>Blodet och lymfsystemet</u> Mindre vanliga: Leukocytos Inte kända: Anemi
<u>Immunsystemssjukdomar</u> Inte kända: Överkänslighet
<u>Metabolism och nutrition</u> Mycket vanliga: Dehydrering* Vanliga: Minskad aptit, elektrolytobalans Mindre vanliga: Hypokalemi
<u>Psykiska störningar</u> Vanliga: Ångest, sömnlöshet Mindre vanliga: Nervositet
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u> Vanliga: Huvudvärk, paraesthesi, dysgeusi Mindre vanliga: Yrsel, hypoesesi, tremor

<u>Ögonsjukdomar</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Ögonirritation, ögonödem
<i>Inte kända:</i>	Gråstarr
<u>Öron och balansorgan</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Dövhhet, tinnitus, förvärrad tinnitus
<u>Hjärtat</u>	
<i>Vanliga:</i>	Takykardi, bröstsmärtor
<i>Mindre vanliga:</i>	Angina pectoris, förmaksflimmer, förmaksfladder, obehagskänsla i bröstet
<u>Blodkärl</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypertoni, blödning, blodvallningar, hypotoni, ortostatisk hypotoni
<i>Inte kända:</i>	Emboli, djup ventrombos, flebit
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	
<i>Vanliga:</i>	Pleurautgjutning, faryngit, atelektas, dyspné
<i>Mindre vanliga:</i>	Kvävning, ansträngningsutlöst dyspné, hemoptys, hypoxi, nästäppa, aspirationspneumoni, produktiv hosta, andningsdepression, täppta luftvägar, pipande andning
<u>Magtarmkanalen</u>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Förvärrad esofagusstenos*, kräkning*, dysfagi, förstoppning, illamående*
<i>Vanliga:</i>	Hicka, odynofagi, diarré, dyspepsi, esofagussår, övre magsmärtor*, magsmärtor, hematemes, esofageal smärta, eruktation, melena, esofageala rubbningar, reflux, abdominell rigiditet, esofagusspasm, esofagit
<i>Mindre vanliga:</i>	Lös avföring, ulcerös esofagit, abdominellt obehag, utspänd mage, nedre magsmärtor, förvärrad pylorisstenos, nariga läppar, kolit, flatulens, gastrit, gastrointestinal blödning, halitos, esofagusblödning, perforation av esofagus
<i>Inte kända:</i>	Trakeoesofageal fistel, gastrointestinal nekros
<u>Hudvävnad</u>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Ljuskänslighetsreaktion
<i>Vanliga:</i>	Klåda, utslag, bräcklig hud, hudmissfärgning, hudsår, exfoliativ dermatit, torr hud, milier, makulopapulöst utslag, papulöst utslag, ärr, hyperpigmentering av huden, hudlesioner, noder i huden, urticaria
<i>Mindre vanliga:</i>	Kallsvettning, dermatit, abnormal hårväxt, ökad tendens till blåmärken, keloid ärrbildning, nattsvevning, ljuskänslighetsutslag, makulösa utslag, fjälliga utslag, sårskorpor, smärtande ärr, vitiligo
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
<i>Vanliga:</i>	Ryggsmärtor, extremitetssmärtor
<i>Mindre vanliga:</i>	Ledkontraktur, minskad rörlighet i lederna, muskuloskeletal bröstsmärta, plantarfascit
<u>Njurar och urinvägar:</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Urinretention
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Gynekomasti
<u>Medfödda och genetiska störningar</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	Pigmenterad naevus
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Pyrexia
<i>Vanliga:</i>	Stelhet, trötthet
<i>Mindre vanliga:</i>	Värmekänslor, erytem vid injektionsstället, letargi, sjukdomskänsla, perifert ödem, smärta, pittingödem, temperaturintolerans, svaghet

<u>Undersökningar</u>	
<i>Vanliga:</i>	Viktminskning, ökad kroppstemperatur
<i>Mindre vanliga:</i>	Minskning av blodalbumin, ökning av B-klorid, ökning av B-urea, minskning av hematokrit, minskning av hemoglobin, minskad syrgasmättnad, minskning av totalprotein
<u>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</u>	
<i>Vanliga:</i>	Smärta efter behandling, abrasion
<i>Mindre vanliga:</i>	Blåsor, blödning efter behandlingen

* se avsnitt c.

c. Beskrivning av vissa biverkningar

Av de allvarliga biverkningarna i gruppen som fick PhotoBarr + omeprazol ansågs 44 (23,1%) vara relaterade till behandlingen. Den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade allvarliga biverkningen var dehydrering (4%), vilken upplevdes av 5 patienter. Majoriteten av de allvarliga biverkningar som upplevdes var gastrointestinala rubbningar (8% – 11 patienter), särskilt illamående (3% – 4 patienter), kräkning (3% – 4 patienter) och övre magsmärtor (2% – 2 patienter).

Majoriteten av de behandlingsassocierade esofagusstenoser (vilket inkluderar esofagusförträngning och esofagusstrikturer) som rapporterades i gruppen med PhotoBarr PDT + omeprazol var av mild eller måttlig intensitet (92%). Alla incidenser med strikturer ansågs behandlingsassocierade och 1% av dessa ansågs allvarlig.

En förekomstfrekvens på 12% för esofagusstrikturer sågs vid den första behandlingskuren. Förekomstfrekvensen steg till 32% när en andra behandlingskur gavs, särskilt där det första och andra behandlingsområdet överlappade, och uppgick till 10% för dem som gavs en tredje behandlingskur. Majoriteten av dessa var av mild till måttlig intensitet och kunde hanteras genom 1-2 dilatationer. Åtta procent var allvarliga och krävde multipla (6 - >10) dilatationer. Esofageal stenosering kan inte minskas eller elimineras med användning av steroider.

4.9 Överdoser

PhotoBarr

Inga fall av överdosering med PhotoBarr har rapporterats. Den rekommenderade dosen på 2 mg/kg, istället för den rekommenderade engångsadministreringen, gavs två gånger med två dagars mellanrum (10 patienter) och tre gånger inom två veckor (1 patient) utan att några märkbara biverkningar rapporterades. Effekten av en överdos på ljuskänslighetsreaktionens duration är inte känd. Laserbehandling skall inte ges om en överdos av PhotoBarr har administrerats. Vid överdosering skall patienten skyddas ögon och hud från direkt solljus eller stark inomhusbelysning under 90 dagar. Patienten skall efter denna period testas för kvarvarande ljuskänslighet (se avsnitt 4.4). Porfimeratrium är inte dialyserbart.

Laserljus

Ljusedoser på två till tre gånger den rekommenderade dosen har getts till ett fåtal patienter med ytliga endobronkiala tumörer. En patient fick livshotande dyspné och de övriga fick inga märkbara komplikationer. Ökade symtom och skada på normal vävnad kan förväntas efter överdosering med ljus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sensibilisera ämnen för strålning/fotodynamisk behandling, ATC-kod: L01XD01

Verkningsmekanism

Porfimer-natrium är en blandning av porfyrinenheter som är sammanlänkade i kedjor med två till åtta enheter. Porfimer-natriums cytotoxiska verkan är beroende av ljus och syre. Fotodynamisk terapi med PhotoBarr är en process i två steg. Det första steget är en intravenös injektion med PhotoBarr. Clearance från olika vävnader sker under 40-72 timmar men tumörer, hud och organ i det retikuloendoteliala systemet (inklusive lever och mjälte) retinerar porfimer-natrium under en längre period. Belysning av målområdet med laserljus med en våglängd på 630 nm utgör det andra steget i behandlingen. Selektivitet av tumörer och dysplastisk vävnad kan ske under behandlingen, delvis genom selektiv retention av porfimer-natrium men huvudsakligen genom selektiv tillförsel av ljus. Cellskada orsakad av porfimer-natrium PDT beror på propagering av fria radikalreaktioner. Initiering av radikaler kan ske när porfimer-natrium har absorberat ljus och bildat ett porfyrinexciterat tillstånd. Elektronöverföring från porfimer-natrium till molekylärt syre kan då generera syreradikaler. Efterföljande fria radikalreaktioner kan bilda superoxid- och hydroxylradikaler. Tumörcellsdöd inträffar också genom ischemisk nekros sekundär till vaskulär ocklusion som tycks medieras delvis genom frigörande av tromboxan A₂. Laserbehandlingen inducerar en fotokemisk (inte en termal) effekt. Den nekrotiska reaktionen och associerat inflammatoriskt svar utvecklas under flera dagar.

Klinisk effekt

I en kontrollerad klinisk studie jämfördes en patientgrupp (n=183) som fick PhotoBarr PDT + omeprazol med en grupp patienter som fick enbart omeprazol (n=70). Lämpliga patienter för den här studien hade biopsibelagd höggradig dysplasi i Barretts esofagus. Patienter exkluderades från studien om de hade invasiv esofagus cancer, anamnes på annan cancer än icke-melanom hudcancer eller om de redan behandlats med PDT esofagealt. Andra exklusionskriterier var patienter med kontraindikationer för omeprazolbehandling.

Patienter randomiserade till behandling med PDT fick PhotoBarr i dosen 2 mg/kg kroppsvikt genom långsam intravenös injektion under 3 till 5 minuter. En eller 2 laserljusbehandlingar gavs efter injektionen med PhotoBarr. Den första laserljusbehandlingen skedde 40-50 timmar efter injektion och en andra behandling, om indicerad, skedde 96-120 timmar efter injektion. Samtidig medicinering med omeprazol (20 mg, två gånger dagligen) påbörjades minst 2 dagar innan injicering med PhotoBarr. Patienter randomiserade till gruppen som bara fick omeprazol gavs 20 mg oralt omeprazol, två gånger dagligen, under hela studieperioden.

Patienter följdes upp var tredje månad tills 4 kvartalsvisa uppföljande endoskopiska biopsiresultat varit negativa för höggradig dysplasi, och sedan varannan månad tills den sist inkluderade patienten hade fullföljt ett minimum av 24 månaders uppföljningsbedömningar efter randomisering.

PhotoBarr PDT + omeprazol var effektivt för eliminering av höggradig dysplasi i patienter med Barretts esofagus. Vid slutlig analys, utförd efter minst 24 månaders uppföljning, uppvisade en statistiskt signifikant andel patienter (77%) i gruppen som behandlades med PhotoBarr PDT + omeprazol en komplett ablation av höggradig dysplasi, jämfört med 39% av patienterna i gruppen som enbart fick omeprazol ($p<0,0001$). Femtiotvå procent av patienterna i gruppen som behandlades med PDT + omeprazol uppvisade normalt skvamöst epitel, medan 59% hade avsaknad av dysplasi, jämfört med 7% respektive 14% i gruppen som enbart fick omeprazol ($p<0,0001$). Detta resultat bekräftar det som observerades efter minst 6 månaders uppföljning, vilket visade ablation av höggradig dysplasi hos 72% av patienterna i gruppen som fick PhotoBarr PDT + omeprazol, jämfört med 31% i gruppen som enbart fick

omeprazol. Fyrtioen procent av patienterna uppvisade normalt skvamöst epitel och 49% hade frånvaro av dysplasi.

Vid slutet av den minst tvååriga uppföljningsperioden hade 13% i gruppen med PhotoBarr + omeprazol progredierat till cancer, jämfört med 28 % i gruppen med enbart omeprazol i ITT (intent to treat) populationen. Proportionen av patienter som progredierade till cancer i gruppen som fick PhotoBarr PDT + omeprazol var statistiskt lägre än i gruppen som enbart fick omeprazol ($p=0,0060$). Vid slutet av uppföljningsperioden indikerade överlevnadskurvorna att patienterna i gruppen som fick PhotoBarr PDT + omeprazol hade 83% chans att vara cancerfria, jämfört med 53% chans för patienterna i gruppen som enbart fick omeprazol. Jämförelse mellan överlevnadskurvor mellan de båda behandlingsarmarna med log rank-test visade en statistiskt signifikant skillnad mellan kurvorna för de båda grupperna i ITT-populationen ($p=0,0014$), vilket tyder på en signifikant fördröjning i progredieringen till cancer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för porfimernatrium har studerats hos 12 patienter med endobronkiell cancer och hos 23 friska personer (11 män och 12 kvinnor), vilka gavs 2 mg/kg porfimernatrium genom långsam intravenös injektion. Plasmaprover togs under 56 dagar (på patienter) eller 36 dagar (på friska frivilliga) efter injektion.

Hos patienterna var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) 79,6 µg/ml (variationskoefficient 61%, spridning 39-222), och hos de friska frivilliga var C_{max} 40 µg/ml och AUC_{inf} var 2 400 µg/h/ml.

Distribution

Proteinbindningsgraden *in vitro* i humanserum är cirka 90% för porfimernatrium och oberoende av koncentration mellan 20 och 100 µg/ml.

Eliminering

Porfimernatrium avlägsnas långsamt ur kroppen, med en genomsnittlig CL_T på 0,859 ml/h/kg (variationskoefficient 53%) hos patienter.

Serumsönderfallet var biexponentiellt med långsam distributionsfas och mycket lång elimineringsfas som började cirka 24 timmar efter injektion. Den genomsnittliga halveringstiden ($t_{1/2}$) var 21,5 dagar (variationskoefficient 26%, spridning 264-672) hos patienter och 17 dagar hos frivilliga.

Särskilda patientgrupper

Inverkan av nedsatt njur- och leverfunktion vid exponering för porfimernatrium har inte utvärderats (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Kön hade ingen inverkan på de farmakokinetiska parametrarna med undantag för t_{max} som var cirka 1,5 timmar hos kvinnor och 0,17 timmar hos män. Vid tiden för avsedd fotoaktivering, 40-50 timmar efter injektion, var de farmakokinetiska profilerna för PhotoBarr mycket lika hos män och kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Porfimernatrium var inte mutagent i standardtester för genotoxicitet i frånvaro av ljus. Vid ljusaktivering var porfimernatrium mutagent i en del *in vitro*-tester.

Reproduktionstoxikologiska studier var otillräckliga för att ge stöd åt säkerheten för användning av porfimernatrium vid graviditet då ingen ljusaktivering hade använts. I dessa studier sågs fostertoxicitet, men ingen teratogenicitet, hos råttor och kaniner enbart vid förhöjda intravenösa doser (4 mg/kg eller mer) administrerade med en ökad frekvens (1 gång om dagen) jämfört med den kliniska användningen.

Prekliniska studier indikerar att utsöndring av PhotoBarr-komponenter sker primärt via faeces.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för justering av pH-värdet)

Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulver: 3 år

Efter rekonstituering: använd omedelbart (inom 3 timmar).

Efter rekonstituering skall PhotoBarr användas omedelbart (inom 3 timmar) och skyddas mot ljus. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 3 timmar vid 23 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är lagringstid och förhållanden innan användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen för att skydda den mot ljus.

För förvaringsanvisningar för rekonstituerad produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

75 mg pulver i injektionsflaska (glas typ I, 40 ml kapacitet) med grå butylpropp.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstituering

Förpackningen med 75 mg PhotoBarr skall rekonstitueras med 31,8 ml 5% glukoslösning till injektion, vilket ger en slutlig koncentration av porfimernatrium-koncentration av 2,5 mg/ml i injektionsvätskan.

Använd inte andra spädningsmedel. Blanda inte PhotoBarr med andra läkemedel i samma lösning. Tillräckligt många injektionsflaskor med PhotoBarr skall rekonstitueras för att ge patienten en dos på 2 mg/kg. För de flesta patienter (upp till 75 kg) är det tillräckligt med två injektionsflaskor med 75 mg PhotoBarr. En injektionsflaska med 15 mg PhotoBarr behövs för varje ytterligare 7,5 kg kroppsvikt.

Spill och destruktion

Utspillt PhotoBarr skall torkas upp med en fuktig trasa. Kontakt med hud- och ögon skall undvikas på grund av eventuella ljuskänslighetsreaktioner vid exponering för ljus. Användning av gummihandskar och skydd för ögonen rekommenderas.

PhotoBarr är avsedd för engångsbruk och oanvänd lösning skall kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Oavsiktlig exponering

PhotoBarr är inte primärt irriterande varken för ögon eller för hud. Eftersom det dock har en potential att inducera ljuskänslighet kan PhotoBarr vara irriterande för ögon och/eller hud vid starkt ljus. Det är viktigt att undvika kontakt med ögonen och huden vid beredning och/eller administrering. Liksom vid terapeutisk överdosering måste en oavsiktligt överexponerad person skyddas från starkt ljus.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
NL-6131JJ Sittard
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/272/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25 mars 2004

Datum för senaste förnyelse: 4 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om denna produkt finns på det Europeiska läkemedelsverkets webbsida,
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

**A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Frankrike

B VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

MAH ska fastställa detaljerna för utbildningsmaterial med de nationella behöriga myndigheterna för att säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som avser förskriva och/eller dispensera PhotoBarr ska förse med följande:

- Handledning för förskrivare
- Bildpresentationsmaterial för förskrivare
- Administrerings- och övervakningshandledning till hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientkort
- Patienthandledning

Följande *huvudelement* ska inkluderas i utbildningsmaterialet:

Handledning för förskrivare och bildpresentationsmaterial för föreskrivare

- Utbildningsverktygen är utformade till att bistå läkare vid optimering av förhållandet mellan nytta och risk vid behandling med porfimeronatrium.
- Patienter ska INTE behandlas med porfimeronatrium om:
 - o de har grav leversjukdom.
 - o de har trakeoesofageala eller bronkoesofageala fistlar.
 - o de har misstänkt erosion av större blodkärl.
- Försiktighet skall iakttas om patienter har måttlig leversjukdom
- Innan behandling påbörjas,
 - o Ska patientens hudtyp kontrolleras
 - o Ska patienterna vara medvetna om den långa halveringstid som porfimeronatrium har och att föreningarna aktiveras av ljus.
 - o Ska patienterna undvika att utsättas för ljus de närmaste 60-90 dagarna efter exponering.
 - o Ska alla patienter veta att UV-skydd inte blockerar synligt ljus som aktiverar porfimeronatrium.

- Ska patienter vara medvetna om eventuella riskfaktorer (hudens ljus- och nedsatt leverfunktion).
- Ska patienter instrueras att söka medicinsk hjälp om tecken/symtom tyder på ljuskänslighet uppträder under eller efter behandling med porfimer-natrium.

Administrerings- och övervakningshandledning till hälso- och sjukvårdspersonal

- Det är viktigt att exakt följa de korrekta stegen för rekonstituering och administrering av porfimer-natrium.
- Det är viktigt att ha en passande ljusdos och en lämplig inställning för lasern.
- Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.
- Hälso- och sjukvårdspersonal ska vara medveten om biverkningar som kan uppstå under eller kort efter behandling och hur de ska behandlas.
- Patienterna ska varnas för eventuella biverkningar på lång sikt, speciellt ljuskänslighet, och vikten av att söka medicinsk hjälp om detta uppstår.
- Notera patientens hudtyp och injektionsdatum i patientkortet.

Patientkort

- Vikten av att visa det här kortet till alla läkare som behandlar dem
- Att PhotoBarr
 - Finns kvar i kroppen 60-90 dagar efter injektionen har givits
 - Aktiveras av synligt ljus
 - Det finns en ökad risk för ljuskänslighet
 - Exponerad hud blir röd och orsakar i de flesta fallen obehag, men allvarligare fall av ljuskänslighet är möjligt
 - Solskyddsmedel som finns ute på marknaden förhindrar inte känslighet för ljus
 - Ljuskänslighet kan endast förhindras genom att undvika exponering för sol i 90 dagar efter att PhotoBarr injektionen har givits.
- Du ska inte behandlas med PhotoBarr om du har grav leversjukdom (t.ex. cirros)
- Din hudtyp ska kontrolleras
- Område på kortet där läkaren ska notera hudtyp och injektionsdatum.

Patienthandledning

- Kortfattad bakgrund och introduktion till Barretts esofagus och höggradig dysplasi
- Beskrivning av fotodynamisk terapi
- Patienter ska informera läkaren om de har grav leversjukdom **innan** de påbörjar behandling.
- Att PhotoBarr
 - Finns kvar i kroppen 60-90 dagar efter injektionen har givits
 - Aktiveras av synligt ljus
 - Det finns en ökad risk för ljuskänslighet
 - Exponerad hud blir röd och orsakar i de flesta fallen obehag, men allvarligare fall av ljuskänslighet är möjligt
 - Solskyddsmedel som finns ute på marknaden förhindrar inte känslighet för ljus
- Ljuskänslighet kan endast förhindras genom att undvika exponering för sol i 90 dagar efter att PhotoBarr injektionen har givits
- Det är viktigt att patienter informerar sin läkare om de exponeras för solljus efter att de fått behandling med PhotoBarr.
- Det finns flera eventuella biverkningar som patienterna måste vara medvetna om.

- **ÖVRIGT**

Riskhanteringsplan

MAH förbinder sig till att utföra de studier och ytterligare säkerhetsövervakningsaktiviteter som anges i säkerhetsövervakningsplanen, enligt överenskommelsen i version 2 av riskhanteringsplanen som presenterades i modul 1.8.2. i ansökan om godkännande för försäljning och alla efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som godkänns av CHMP.

I enlighet med CHMP-riktlinjerna om riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk ska den uppdaterade riskhanteringsplanen överlämnas samtidigt som nästa uppdaterade periodiska säkerhetsrapport.

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan överlämnas:

- När ny information mottas som kan ha inverkan på gällande säkerhetsspecifikation, säkerhetsövervakningsplan eller riskminskningsaktivitet
- Inom 60 dagar efter att en viktig (säkerhetsövervakning eller riskminskning) milstolpe har uppnåtts
- På begäran av EMEA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong - 15 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PhotoBarr 15 mg pulver till injektionsvätska, lösning.
Porfimernatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 15 mg porfimernatrium. Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 2,5 mg porfimernatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Saltsyra, natriumhydroxid (för justering av pH-värdet).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYNOCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Efter rekonstituering: skydda mot ljus och använd inom 3 timmar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
6131JJ Sittard
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/04/272/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE
LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGSENHETER**

Injektionsflaska 15 mg - 7 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

PhotoBarr 15 mg pulver till injektionsvätska, lösning.
Porfimernatrium
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

15 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong - 75 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PhotoBarr 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning.
Porfimernatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 75 mg porfimernatrium. Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 2,5 mg porfimernatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Saltsyra, natriumhydroxid (för justering av pH-värdet).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYNOCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Efter rekonstituering, skydda mot ljus och använd inom 3 timmar

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Axcan Pharma International B.V.
Engelenkampstraat 72
6131JJ Sittard
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/04/272/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE
LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGSENHETER**

Injektionsflaska 75 mg - 40 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

PhotoBarr 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning.
Porfimer-natrium
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

75 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

PhotoBarr 15 mg pulver till injektionsvätska, lösning. Porfimer-natrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotek.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om

1. Vad PhotoBarr är och vad det används för
2. Innan du använder PhotoBarr
3. Hur du använder PhotoBarr
4. Eventuella biverkningar
5. Hur PhotoBarr ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD PHOTOBARR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

PhotoBarr är ett ljusaktiverat läkemedel som används vid fotodynamisk terapi (PDT) i kombination med ett rött laserljus som inte är brännande. Fotodynamisk terapi riktar specifikt på och förstör onormala celler.

PhotoBarr används till att avlägsna höggradig dysplasi (celler med avvikande förändringar som ökar risken att utveckla cancer) hos patienter med Barretts esofagus (matstrupe).

2. INNAN DU ANVÄNDER PHOTOBARR

Använd inte PhotoBarr

- om du är allergisk (överkänslig) mot porfimer-natrium eller andra porfyriner eller mot något av övriga innehållsämnen i PhotoBarr (listade i avsnitt 6, "Innehållsdeklaration")
- om du har porfyri
- om du har en öppning (fistel) mellan esofagus och luftvägarna
- om du har varicer (åderbräck) i dina esofagusvenor eller erosion (sår) i andra större blodkärl
- om du har esofagussår av en viss storlek
- om du har svåra lever- eller njurproblem

Var särskilt försiktig med PhotoBarr

Berätta för din läkare om något av följande gäller dig:

- du tar några andra läkemedel (se nedan)
- du har lever- eller njurproblem
- du har grå starr i familjen
- du är 75 år eller äldre
- du har eller har haft en hjärt- eller lungsjukdom

PhotoBarr skall inte användas av barn eller ungdomar under 18 års ålder på grund av brist på erfarenhet.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Vissa andra läkemedel kan öka risken för ljuskänslighetsreaktioner, till exempel antibiotika eller läkemedel mot diabetes.

Användning av PhotoBarr med mat och dryck

Laserljusbehandlingen kommer att leda till sväljsvårigheter (smärta, illamående och kräkning). Därför bör du endast inta flytande föda under några dagar (i vissa fall upp till 4 veckor).

Om det blir omöjligt att äta eller dricka, eller om du fortsätter att kräkas ska kliniken kontaktas för medicinsk hjälp

Graviditet och amning

Porfimerinatrium skall inte användas under graviditet såvida det inte är helt nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder skall använda adekvat preventivmedel under, och upp till 90 dagar efter, behandling med PhotoBarr.

Du skall sluta amma innan användning av PhotoBarr påbörjas.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts.

Under ljusbehandlingen kan det hända att du ges lugnande medel. I så fall bör du undvika aktiviteter som kräver din uppmärksamhet, som till exempel att köra bil eller använda maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER PHOTOBARR

Hur fungerar fotodynamisk terapi (PDT)?

En behandlingskur med PDT består av en injektion med PhotoBarr plus en eller två laserljusbehandlingar. För att öka din svarsfrekvens kan upp till tre PDT-kurer behövas med minst 90 dagar mellanrum.

PhotoBarr-injektion: Du kommer att få en intravenös injektion med PhotoBarr (2 mg per kg kroppsvikt) 40 till 50 timmar innan laserljusbehandlingen. Den rödbruna lösningen injiceras långsamt, under 3 till 5 minuter, i en ven.

Laserljusbehandling: Din läkare kommer att tillföra det röda laserljuset (inte brännande laser) till det berörda området med hjälp av ett endoskop (en anordning som används för att kunna se inuti vissa delar av kroppen). Du kanske får ytterligare en laserbehandling 96-120 timmar efter den inledande injektionen med PhotoBarr.

Du kommer att ges ett lugnande medel tillsammans med lokalbedövning, för att minska obehaget.

Om du missar laserljusbehandlingen

Både läkemedlet och laserljuset är nödvändiga för att behandlingen skall fungera. Om du inser att du har missat ditt laserbehandlingsbesök skall du omedelbart kontakta din läkare. Din läkare kommer att fatta beslut om hur behandlingen skall fortskrida.

Hur man förhindrar en ljuskänslighetsreaktion

Ljuskänslighetsreaktioner är mycket vanliga biverkningar till PhotoBarr (påverkar mer än 2 av 3 användare). De består huvudsakligen av solbränneliknande reaktioner, mild rodnad på exponerad hud, vanligtvis ansikte och händer. De följande **90 dagarna** efter din PhotoBarr-injektion måste du vidta försiktighetsåtgärder för att undvika exponering av hud och ögon för ljus. Om du har leverproblem kan den här perioden bli längre.

Eftersom PhotoBarr aktiveras av den röda delen i ljus kommer solskydd mot UV-ljus (ultraviolett ljus) inte att skydda dig mot ljuskänslighetsreaktioner.

Direkt solljus:

Kontrollera att du har tillräckligt med rullgardiner och gardiner i ditt hem för att stänga ute starkt solljus innan du går för att få din PhotoBarr-injektion. Om du går ut när det är dagsljus (även under molniga dagar och när du befinner dig i ett fordon) måste du vidta följande försiktighetsåtgärder:

- täck så mycket som möjligt av huden genom att bära långärmad tröja/skjorta, byxor, sockor, skor, handskar och vidbrättad hatt.
- skydda dina ögon med mörka solglasögon.
- kom ihåg att ta med dig skyddande kläder och solglasögon till ditt besök eftersom du kommer att bli ljuskänslig så snart du har fått injektionen.

Inomhusbelysning:

Undvik direkt exponering för stark inomhusbelysning, inklusive tandläkarlampor, lampor i operationsrum, direkt ljus från glödlampor eller neonlampor.

Det är dock bra för dig att exponera huden för normal inomhusbelysning då detta påskyndar den naturliga inaktiveringsprocessen av läkemedlet i din kropp. Du behöver inte vistas i ett mörklagt rum.

Hudtest för ljuskänslighetsreaktion

Ungefär 90 dagar efter PhotoBarr-injektionen bör du testa hudens ljuskänslighet enligt följande:

Klipp ett 5 cm stort hål i en papperspåse och lägg den över din hand eller armbåge (inte ditt ansikte).

Exponera ett litet hudområde för solljus under 10 minuter.

Kontrollera om röda märken, svullnader eller blåsor blir synliga efter en dag.

- om ingen av dessa syns på det exponerade området kan du gradvis återuppta dina normala utomhusaktiviteter men begränsa solexponeringen mitt på dagen.
- om något av dessa tecken syns skall du fortsätta att skydda dig mot starkt ljus under ytterligare 2 veckor och sedan göra om hudtestet.

Kom ihåg att upprepa hudtestet om du åker på semester till ett område med starkare solljus, särskilt om något område av huden inte har exponerats för solljus sedan din PhotoBarr-behandling.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan PhotoBarr orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Alla patienter som får PhotoBarr blir ljuskänsliga och måste se till att undvika direkt solljus och stark inomhusbelysning (se ovan Hur man förhindrar en ljuskänslighetsreaktion).

Berätta **omedelbart** för din läkare:

- om du noterar synförändringar. Du ska besöka en ögonspecialist.
- om du inte klarar av att svälja eller kräks upprepade gånger

Biverkningar kan förekomma i olika frekvenser, som definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	påverkar fler än 1 av 10 användare
Vanliga:	påverkar 1 till 10 av 100 användare
Mindre vanliga:	påverkar 1 till 10 av 1 000 användare
Sällsynta:	påverkar 1 till 10 av 10 000 användare
Mycket sällsynta:	påverkar färre än 1 till 10 av 10 000 användare
Ingen känd frekvens:	Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Mycket vanliga biverkningar

- feber
- ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 3)
- Kräkning, illamående
- åtsnörning av matstrupen (esofagus), sväljsvårigheter som kan orsaka smärta
- förstoppning, uttorkning

Vanliga biverkningar

- Ryggvärk, värk i armar och ben, smärta på grund av behandling
- huvudvärk, nervositetskänsla, pirrande känsla, sömnproblem.
- stelhet i buken, magsmärta, blodkräkning
- rubbningar i matstrupen som sår, irritation eller en känsla av sammandragningar
- lös avföring, passage av mörk avföring som liknar tjära, halsont, hicka, rapar
- vätska i bröstkorgen, bröstsmärta, snabba hjärtslag, andfåddhet, skakningar på grund av hög feber, frossbrytningar
- viktminskning, minskad aptit, trötthetskänsla, smakförlust
- hudsår, utslag, klåda, näselfeber, förändrad hudfärg, sprickor, ärr, onormal vävnad, bulor i huden, mycket små cystor i huden, torr och skör hud.

Mindre vanliga biverkningar

- andningssvårigheter, minskning av syrenivån, kvävning, svullnad i luftvägarna, vätska i luftvägarna, andfåddhet vid fysisk aktivitet, pipande andning, upphostning av mer slem, upphostning av blod, nästäppa
- lunginflammation, bihåleinflammation,
- bröstsmärtor eller hjärtattack, högt blodtryck eller lågt blodtryck, obehag i bröstet
- onormala blodprov, inklusive ökning av vita blodkroppar, låg kaliumnivå,
- blödning, blodförlust, ökad tendens till blåmärken
- överutveckling av bröst hos män, oförmåga att urinera, temperaturintolerans, kallsvettning, nattliga svettningar
- allmän svullnad, allmän smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, stelhet i lederna, hälinflammation
- skakningar, rastlöshet, yrsel, domningar, blodvallningar, svaghetskänsla, sjukdomskänsla.
- hörselnedsättning, öronringning, ögonsvullnad, ögonsmärta
- utslag, rodnad vid injektionsstället, nagelsvampsinfektion, hudinfektion, blåsor,, hudklåda, vävnadsöverväxt på skadad hud, smärtande ärr, sårskorpor, mörka hudfläckar, obnormal hårväxt.

Biverkningar med okända frekvenser

- lunginflammation
- lägre antal röda blodkroppar i ditt blod
- gråstar
- tarmskada, abnorm öppning mellan luftröret och matstrupen
- allergisk reaktion
- blodproppar i dina blodkärl, tilltäppta artärer, veninflammation

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR PHOTOBARR SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg. dat.

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter rekonstituering skall PhotoBarr skyddas mot ljus och användas omedelbart (inom 3 timmar). Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 3 timmar vid 23 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och förhållanden innan användning användarens ansvar.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är porfimer-natrium. Varje injektionsflaska innehåller 15 mg porfimer-natrium. Efter rekonstituering innehåller varje ml lösning 2,5 mg porfimer-natrium
- Andra ämnen som ingår är saltsyra och/eller natriumhydroxid (för pH-justerings).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlek

PhotoBarr är ett rödbrunt pulver till injektionsvätska, lösning.
En injektionsflaska för engångsbruk per förpackning.

Innehavare av godkännande för försäljning

Axcan Pharma International B.V., Engelenkampstraat 72, NL-6131JJ Sittard, Nederländerna

Tillverkare:

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

För information om det här läkemedlet, kontakta innehavaren av godkännande för försäljning.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida: <http://www.ema.europa.eu/>

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

PhotoBarr 75 mg pulver till injektionsvätska, lösning. Porfimeronatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotek.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om

1. Vad PhotoBarr är och vad det används för
2. Innan du använder PhotoBarr
3. Hur du använder PhotoBarr
4. Eventuella biverkningar
5. Hur PhotoBarr ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD PHOTOBARR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

PhotoBarr är ett ljusaktiverat läkemedel som används vid fotodynamisk terapi (PDT) i kombination med ett rött laserljus som inte är brännande. Fotodynamisk terapi riktas specifikt på och förstör onormala celler.

PhotoBarr används till att avlägsna höggradig dysplasi (celler med avvikande förändringar som ökar risken att utveckla cancer) hos patienter med Barretts esofagus

2. INNAN DU ANVÄNDER PHOTOBARR

Använd inte PhotoBarr

- om du är allergisk (överkänslig) mot porfimeronatrium eller andra porfyriner eller mot något av övriga innehållsämnen i PhotoBarr (listade i avsnitt 6, "Innehållsdeklaration")
- om du har porfyri
- om du har en öppning (fistel) mellan esofagus och luftvägarna
- om du har varicer (åderbräck) i dina esofagusvenor eller erosion (sår) i andra större blodkärl
- om du har esofagussår av en viss storlek
- om du har svåra lever- eller njurproblem

Var särskilt försiktig med PhotoBarr

Berätta för din läkare om något av följande gäller dig:

- du tar några andra läkemedel (se nedan)
- om du har nedsatt lever- eller njurfunktion
- du har grå starr i familjen
- du är 75 år eller äldre
- du har eller har haft en hjärt- eller lungsjukdom

PhotoBarr skall inte användas av barn eller ungdomar under 18 års ålder på grund av brist på erfarenhet.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Vissa andra läkemedel kan öka risken för ljuskänslighetsreaktioner, till exempel antibiotika eller läkemedel mot diabetes.

Användning av PhotoBarr med mat och dryck

Laserljusbehandlingen kommer att leda till sväljsvårigheter (smärta, illamående och kräkning). Därför bör du endast inta flytande föda under några dagar (i vissa fall upp till 4 veckor).

Om det blir omöjligt att äta eller dricka, eller om du fortsätter att kräkas ska kliniken kontaktas för medicinsk hjälp.

Graviditet och amning

PhotoBarr skall inte användas under graviditet såvida det inte är helt nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder skall använda adekvat preventivmedel under, och upp till 90 dagar efter, behandling med PhotoBarr.

Du skall sluta amma innan användning av PhotoBarr påbörjas.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts.

Under ljusbehandlingen kan det hända att du ges lugnande medel. I så fall bör du undvika all aktivitet som kräver din uppmärksamhet, som till exempel att köra bil eller använda maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER PHOTOBARR

Hur fungerar fotodynamisk terapi (PDT)?

En behandlingskur med PDT består av en injektion med PhotoBarr plus en eller två ljusbehandlingar. För att öka din svarsfrekvens kan upp till tre PDT-kurer behövas med minst 90 dagars mellanrum

PhotoBarr-injektion: Du kommer att få en intravenös injektion med PhotoBarr (2mg per kg kroppsvikt) 40 till 50 timmar innan laserljusbehandlingen. Den rödbruna lösningen injiceras långsamt, under 3 till 5 minuter, i en ven.

Laserljusbehandling: Din läkare kommer att tillföra det röda laserljuset (inte brännande laser) till det berörda området med hjälp av ett endoskop (en anordning som används för att kunna se inuti vissa delar av kroppen). Du kanske får ytterligare en laserbehandling 96-120 timmar efter den inledande injektionen med PhotoBarr. Du kommer att ges ett lugnande medel tillsammans med lokalbedövning, för att minska obehaget.

Om du missar laserljusbehandlingen

Både läkemedlet och laserljuset är nödvändiga för att behandlingen skall fungera. Om du inser att du har missat ditt laserbehandlingsbesök skall du omedelbart kontakta din läkare. Din läkare kommer att fatta beslut om hur behandlingen skall fortskrida.

Hur man förhindrar en ljuskänslighetsreaktion

Ljuskänslighetsreaktioner är mycket vanliga biverkningar till PhotoBarr (påverkar mer än 2 av 3 användare). De består huvudsakligen av solbränneliknande reaktioner, mild rodnad på exponerad hud, vanligtvis ansikte och händer. De följande **90 dagarna** efter din PhotoBarr-injektion måste du vidta

försiktighetsåtgärder för att undvika exponering av hud och ögon för ljus. Om du har leverproblem kan den här perioden bli längre.

Eftersom PhotoBarr aktiveras av den röda delen i ljus kommer solskydd mot UV-ljus (ultraviolett ljus) inte att skydda dig mot ljuskänslighetsreaktioner.

Direkt solljus:

Kontrollera att du har tillräckligt med rullgardiner och gardiner i ditt hem för att stänga ute starkt solljus innan du går för att få din PhotoBarr-injektion. Om du går ut när det är dagsljus (även under molniga dagar och när du befinner dig i ett fordon) måste du vidta följande försiktighetsåtgärder:

- täck så mycket som möjligt av huden genom att bära långärmad tröja/skjorta, byxor, sockor, skor, handskar och vidbrättad hatt.
- skydda dina ögon med mörka solglasögon.
- kom ihåg att ta med dig skyddande kläder och solglasögon till ditt besök eftersom du kommer att bli ljuskänslig så snart du har fått injektionen.

Inomhusbelysning:

Undvik direkt exponering för stark inomhusbelysning, inklusive tandläkarlampor, lampor i operationsrum, direkt ljus från glödlampor eller neonlampor.

Det är dock bra för dig att exponera huden för normal inomhusbelysning då detta påskyndar den naturliga inaktiveringsprocessen av läkemedlet i din kropp. Du behöver inte vistas i ett mörklagt rum.

Hudtest för ljuskänslighetsreaktion

Ungefär 90 dagar efter PhotoBarr-injektionen bör du testa hudens ljuskänslighet enligt följande:

Klipp ett 5 cm stort hål i en papperspåse och lägg den över din hand eller armbåge (inte ditt ansikte).

Exponera ett litet hudområde för solljus under 10 minuter.

Kontrollera om röda märken, svullnader eller blåsor blir synliga efter en dag.

- om ingen av dessa syns på det exponerade området kan du gradvis återuppta dina normala utomhusaktiviteter men begränsa solexponeringen mitt på dagen.
- om något av dessa tecken syns skall du fortsätta att skydda dig mot starkt ljus under ytterligare 2 veckor och sedan göra om hudtestet.

Kom ihåg att upprepa hudtestet om du åker på semester till ett område med starkare solljus, särskilt om något område av huden inte har exponerats för solljus sedan din PhotoBarr-behandling.

5. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan PhotoBarr orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Alla patienter som får PhotoBarr blir ljuskänsliga och måste se till att undvika direkt solljus och stark inomhusbelysning (se ovan Hur man förhindrar en ljuskänslighetsreaktion).

Berätta **omedelbart** för din läkare:

- om du noterar synförändringar. Du ska besöka en ögonspecialist.
- om du inte klarar av att svälja eller kräks upprepade gånger

Biverkningar kan förekomma i olika frekvenser, som definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	påverkar fler än 1 av 10 användare
Vanliga:	påverkar 1 till 10 av 100 användare
Mindre vanliga:	påverkar 1 till 10 av 1 000 användare

Sällsynta:	påverkar 1 till 10 av 10 000 användare
Mycket sällsynta:	påverkar färre än 1 till 10 av 10 000 användare
Ingen känd frekvens:	Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Mycket vanliga biverkningar

- feber
- ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 3)
- Kräkning, illamående
- åtsnörning av matstrupen (esofagus), sväljsvårigheter som kan orsaka smärta
- förstoppning, uttorkning

Vanliga biverkningar

- Ryggvärk, värk i armar och ben, smärta på grund av behandling
- huvudvärk, nervositetskänsla, pirrande känsla, sömnproblem.
- stelhet i buken, magsmärta, blodkräkning
- rubbningar i matstrupen som sår, irritation eller en känsla av sammandragningar
- lös avföring, passage av mörk avföring som liknar tjära, halsont, hicka, rapar
- vätska i bröstkorgen, bröstsmärta, snabba hjärtslag, andfåddhet, skakningar på grund av hög feber, frossbrytningar
- viktminskning, minskad aptit, trötthetskänsla, smaksförlust
- hudsår, utslag, klåda, näselfeber, förändrad hudfärg, sprickor, ärr, onormal vävnad, bulor i huden, mycket små cystor i huden, torr och skör hud.

Mindre vanliga biverkningar

- andningssvårigheter, minskning av syrenivån, kvävning, svullnad i luftvägarna, vätska i luftvägarna, andfåddhet vid fysisk aktivitet, pipande andning, upphostning av mer slem, upphostning av blod, nästäppa
- lunginflammation, bihåleinflammation,
- bröstsmärtor eller hjärtattack, högt blodtryck eller lågt blodtryck, obehag i bröstet
- onormala blodprov, inklusive ökning av vita blodkroppar, låg kaliumnivå,
- blödning, blodförlust, ökad tendens till blåmärken
- överutveckling av bröst hos män, oförmåga att urinera, temperaturintolerans, kallsvettning, nattliga svettningar
- allmän svullnad, allmän smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, stelhet i lederna, hälinflammation
- skakningar, rastlöshet, yrsel, domningar, blodvallningar, svaghetskänsla, sjukdomskänsla.
- hörselnedsättning, öronringning, ögonsvullnad, ögonsmärta
- utslag, rodnad vid injektionsstället, nagelsvampsinfektion, hudinfektion, blåsor,, hudklåda, vävnadsöverväxt på skadad hud, smärtande ärr, sårskorpor, mörka hudfläckar, obnormal hårväxt.

Biverkningar med okända frekvenser

- lunginflammation
- lägre antal röda blodkroppar i ditt blod
- gråstarr
- tarmskada, abnorm öppning mellan luftröret och matstrupen
- allergisk reaktion
- blodproppar i dina blodkärl, tilltäppta artärer, veninflammation

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR PHOTOBARR SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Efter rekonstituering skall PhotoBarr användas skyddas mot ljus och användas omedelbart (inom 3 timmar). Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 3 timmar vid °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och förhållanden innan användning användarens ansvar.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är porfimeratrium. Varje injektionsflaska innehåller 75 mg porfimeratrium.
- Andra ämnen som ingår är saltsyra och/eller natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlek

PhotoBarr är ett rödbrunt pulver till injektionsvätska, lösning.
En injektionsflaska för engångsbruk per förpackning..

Innehavare av godkännande för försäljning

Axcan Pharma International B.V., Engelenkampstraat 72, NL-6131JJ Sittard, Nederländerna

Tillverkare

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

För information om det här läkemedlet, kontakta innehavaren av godkännande för försäljning.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida: <http://www.ema.europa.eu/>.