

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PhotoBarr 15 mg pulber süstelahuse valmistamiseks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Viaal sisaldab 15 mg porfimeernaatriumi. Pärast lahustamist sisaldab lahuse milliliiter 2,5 mg porfimeernaatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber süstelahuse valmistamiseks.

Tumepunane või pruunikaspunane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fotodünaamiline ravi PhotoBarr'iga on näidustatud kõrgelt diferentseerunud düsplaasia ablatsiooniks Barretti söögitoruga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga võib läbi viia ainult endoskoopiliste laserprotseduuride kogemusega arst või sellise kogemusega arsti järelevalve all. Seda ravimit võib manustada ainult juhul, kui anafülaksia hindamiseks ja raviks vajalikud materjalid ja vastavate kogemustega personal on koheselt saadaval.

Annustamine

PhotoBarr'i soovitatav annus on 2 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

$$\text{PhotoBarr lahus (ml)} = \frac{\text{patsiendi kaal (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{patsiendi kaal}$$

Pärast lahustamist on PhotoBarr tumepunane kuni pruunikaspunane läbipaistmatu lahus.

Kasutada tohib ainult ilma lahustumata osakesteta ja lagunemisnähtudeta lahust.

Fotodünaamiline ravi on kaheetapiline protsess, mille korral on vaja kasutada nii ravimit kui ka valguse aplitseerimist. Üks fotodünaamilise ravi kuur koosneb ühest süstist ja ühest või kahest valguse aplitseerimisest.

Püsiva kõrgelt diferentseerunud düsplaasia korral võib ravivastuse suurendamiseks kasutada lisa-ravikuure (maksimaalselt kuni kolm kuuri, millede vahel on vähemalt 90 päeva). Need peavad olema tasakaalustatud suurenenud striktuuride tekkimisega (vt lõik 4.8 ja 5.1).

Düsplaasia progressioon vähiks oli seotud fotodünaamilise ravi kuuride arvuga. Patsientidel, kes said ühe fotodünaamilise ravi kuuri, oli suurem risk düsplaasia progressiooniks vähiks kui patsientidel, kes said kaks või kolm fotodünaamilise ravi kuuri (vastavalt 50% vs 39% ja 11%).

Manustamisviis

Lahustamise juhiste kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

Fotodünaamilise ravi läbiviimiseks on vajalik eraldi väljaõpe. Fotodünaamilise ravi esimeses etapis manustatakse PhotoBarr'i aeglase veenisisesse süstena. Teiseks ravietapiks on laservalguse aplitseerimine 40...50 tundi pärast PhotoBarr'i manustamist. 96...120 tundi pärast ravimi manustamist võib laservalguse aplikatsiooni korrata.

PhotoBarr'i tuleb manustada 3...5 minuti vältel ühekordse aeglase intravenoosse süstena. Süstelahuse sattumisel veeni ümbritsevasse koesse võib tekkida koekahjustus. Seetõttu tuleb manustamisel hoolikalt jälgida, et ei tekiks lahuse ekstravasatsiooni manustamiskohas. Ekstravasatsiooni tekkel tuleb vastavat piirkonda vähemalt 90 päeva jooksul valguse eest kaitsta. Ei ole tõestatud, et mõne muu aine süstimine ekstravasatsiooni piirkonda vähendaks võimalikku koekahjustust.

40...50 tundi pärast PhotoBarr'i manustamist suunatakse läbi tsentreeriva ballooni tsentraalse kanali viidud fiiberoptilise difuusori abil söögitorusse valgus. Kasutatav fiiberoptilise difuusori/ballooni kombinatsioon sõltub ravi vajava söögitorulõigu pikkusest (vt tabel 1).

Tabel 1. Fiiberoptilise difuusori/ballooni kombinatsioon^a.

Ravitava Barretti limaskestast pikkus (cm)	Fiiberoptilise difuusori suurus (cm)	Ballooni akna suurus (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kui vähegi võimalik, siis peaks valguse aplikatsiooniks valitud Barretti söögitoru segment mõne millimeetri ulatuses kahjustuse distaalsest ja proksimaalsest piirist hõlmama ka normaalset kude.

Valgusdoosid

Fotoaktivatsiooni kontrollitakse üldise valgusdoosi abil. Eesmärgiks on valgusele eksponeerida ja ravida kõiki kõrgelt diferentseerunud düsplaasiaga alasid ja Barretti söögitoru kogu pikkuses. Manustatav valgusdoos on 130 džauli difuusori cm kohta (J/cm), kasutades tsentreerivat ballooni. Prekliinilistele uuringutele toetudes võib öelda, et ballooni/difuusori kombinatsiooni aktsepteeritav valguse intensiivsus on vahemikus 175...270 mW difuusori cm kohta.

Valgusdoosi arvutamiseks võib kasutada järgmist valgusdosimeetria valemit, mis kehtib kõigi fiiberoptiliste difuusorite kohta:

$$\text{Valgusdoos (J/cm)} = \frac{\text{difuusori võimsus (W)} \times \text{ravi aeg (sek)}}{\text{difuusori pikkus (cm)}}$$

Tabelis 2 on toodud seadistused, mille korral on võimalik valgusdoosi aplitseerida lühima võimaliku ajaga (valguse intensiivsus 270 mW/cm). Ära on toodud ka teine võimalus (valguse intensiivsus 200 mW/cm), mida tuleb kasutada juhul, kui laseri üldvõimsus ei ületa 2,5 W.

Tabel 2. Fiiberoptiline võimsus ja ravi aeg, mis on tsentreeriva ballooni kasutamisel vajalikud valgusdoosi 130 J difuusori cm kohta manustamiseks.

Ballooni akna pikkus (cm)	Difuusori pikkus (cm)	Valguse intensiivsus (mW/cm)	Vajalik difuusori võimsus ^a (W)	Ravi aeg (sek)	Ravi aeg (min:sek)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00
		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Mõõdetakse difuusori sukeldamisel võimsusmõõtja küvetti ja laseri võimsust aeglaselt tõstes. Märkus: Laseri võimsus ei tohi ületada vajalikku difuusori võimsust enam kui 1,5 korda. Kui vajatakse rohkem, tuleb süsteemi kontrollida.

Sõlmede eelnevaks ravimiseks valgusdoosiga 50 J difuusori cm kohta enne regulaarset balloonnravi esimesel laservalgusravi sessioonil või esimesel valgusravi sessioonil nn „vahelejäänud“ alade korduvaks ravimiseks tuleb kasutada lühikesi fiiberoptilisi difuusoreid ($\leq 2,5$ cm). Antud raviviisi korral kasutatakse ilma balloonita fiiberoptilist difuusorit ja valguse intensiivsust 400 mW/cm. Tabelis 3 on toodud vastavad fiiberoptilise difuusori võimsused ja ravi ajad, kui kasutatakse valguse intensiivsust 400 mW/cm.

Tabel 3. Lühikesed fiiberoptilised difuusorid, mida kasutatakse ilma tsentreeriva balloonita, et manustada valguse intensiivsuse 400 mW/cm korral valgusdoosi 50 J difuusori cm kohta.

Difuusori pikkus (cm)	Vajalik difuusori võimsus ^a (W)	Ravi aeg (sek)	Ravi aeg (min:sek)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Mõõdetakse difuusori sukeldamisel võimsusmõõtja küvetti ja laseri võimsust aeglaselt tõstes. Märkus: Laseri võimsus ei tohi ületada vajalikku difuusori võimsust enam kui 1,5 korda. Kui vajatakse rohkem, tuleb süsteemi kontrollida.

Valguse esmakordne apliteerimine

Esimesel valguse apliteerimise sessioonil võib ravida maksimaalselt kuni 7 cm pikkust Barretti limaskesta, kasutades vastava suurusega tsentreerivat ballooni ja fiiberoptilist difuusorit (vt tabel 1). Kui vähegi võimalik, siis peaks esmakordseks valguse aplikatsiooniks valitud segment hõlmama kõiki kõrgelt diferentseerunud düsplaasiaga alasid. Kui vähegi võimalik, siis peaks esmakordseks valguse aplikatsiooniks valitud Barretti söögitoru segment mõne millimeetri ulatuses kahjustuse distaalsest ja proksimaalsest piirist hõlmama ka normaalse kude. Sõlmesid tuleb eelnevalt ravida valgusdoosiga 50 J difuusori cm kohta, asetades lühikese ($\leq 2,5$ cm) fiiberoptilise difuusori vahetult vastu sõlmesid. Sellele järgneb standardne balloonaplikatsioon ülakirjeldatud meetodil.

Valguse korduv apliteerimine

Teistkordset valguse apliteerimist võib kasutada eelnevalt ravitud segmendil, millel esineb nn „vahelejäänud“ ala (st ala, millel ei ole näha piisavat limaskesta reaktsiooni ravile), kasutades lühikest $\leq 2,5$ cm fiiberoptilist difuusorit ja valgusdoosi 50 J difuusori cm kohta (vt tabel 3). Erinevad ravirežiimid on kokku võetud tabelis 4. Patsientidel, kellel Barretti söögitoru ala ületab 7 cm, tuleb ravimata jäänud Barretti epiteeli ravida mitte varem kui 90 päeva möödudes teise fotodünaamilise ravi kuuriga.

Tabel 4. Kõrgelt diferentseerunud düsplaasia Barretti söögitoru korral mõõtmatega ≤ 7 cm.

Protseduur	Uuringu päev	Valguse apliteerimise seade	Ravieesmärk
PhotoBarr'i süstimine	1. päev	NA	Fotosensibilisaatori manustamine
Laservalguse apliteerimine	3. ^a päev	3, 5 või 7 cm ballooni (130 J/cm)	Fotoaktivatsioon
Laservalguse apliteerimine	5. päev	Lühike ($\leq 2,5$ cm) fiiberoptiline difuusor (50 J/cm)	Ainult „vahelejäänud“ alade ravi

^a Eraldiseisvate sõlmede korral kasutatakse enne balloonvalguse aplikatsiooni esmast valguse aplikatsiooni lühikese difuusori abil (50 J/cm).

Teist fotodünaamilise ravi kuuri ei tohi alustada enne, kui vähemalt 90 päeva on esmasest ravikuurist möödas. Kokku võib eelnevalt ravitud segmentidel, millel endiselt ilmnevad kõrgelt diferentseerunud düsplaasia tunnused või uutel segmentidel, kui esialgne Barretti söögitoru ala oli mõõtmega >7 cm, läbi viia kuni kolm fotodünaamilise ravi kuuri (mille kõigi vahel peab olema vähemalt 90-päevane intervall). Nii residuaalseid kui ka täiendavaid segmente võib ravida sama(de) valgussessioonide käigus, kui ballooni/difuusori kombinatsiooniga ravitavate segmentide üldpikkus ei ületa 7 cm. Eelnevalt ravitud söögitorusegmendi korral, mis ei ole täielikult paranenud ja/või mille histoloogilist leidu on raske hinnata, võib järgneva fotodünaamilise ravi kuuri veel 1...2 kuu võrra edasi lükata.

Täpse PhotoBarr'i annuse ja/või valgusdoosi tagamine on äärmiselt oluline, sest eksimused kas ravimi annuse või valgusdoosi arvutamisel võivad vähendada ravi tõhusust või esile kutsuda kahjustavaid toimeid. Fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga võib teha ainult endoskoopilise fotodünaamilise ravi kogemusega arst ja üksnes vastava varustusega ruumides.

Eripopulatsioonid

Kasutamine lastel ja noorukitel

PhotoBarr'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Kasutamine eakatel patsientidel (vanus ≥ 65 aastat)

Annuse kohandamine sõltuvalt vanusest ei ole vajalik.

Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neerupuudulikkuse mõju porfimeernaatriumi ekspositsioonile ei ole uuritud (vt lõik 4.3).

Kasutamine maksapuudulikkusega patsientidel

Maksapuudulikkuse mõju porfimeernaatriumi ekspositsioonile ei ole uuritud (vt lõik 4.3 ja 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste porfüriinide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Porfüüria.

Raske neeru- ja/või maksapuudulikkus.

Söögitoru või mao veenilaiendid või >1 cm diameetriga söögitoru haavand.

Trahheoösofagaalne või bronhoösofagaalne fistel.

Suurte veresoonte erosiooni kahtlus, sest võib tekkida massiivne, potentsiaalselt fataalne verejooks.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fotodünaamilise ravi tõhusus ja eriti ohutus PhotoBarr'iga ei ole tõestatud patsientidel, kellel esinevad vastunäidustused ösofagektoomiaks või kellel ei saa nimetatud operatsiooni läbi viia. Fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga on uuritud üksnes patsientidel, kellel ei ole olnud tegemist tõsiste haigusseisunditega (näiteks väljendunud südame paispuudulikkus või hingamispuudulikkus), mis võivad vähendada patsientide sobivust kirurgiliseks raviks.

Kliinilistes uuringutes on fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga kasutatud üksnes patsientidel, kellel varasemalt ei ole limaskestast ablatiivset ravi rakendatud. PhotoBarr'i ohutust ja tõhusust ei ole hinnatud patsientidel, kellel varasem paikne limaskestast ablatiivne ravi on osutunud ebaefektiivseks.

Eakad

Üle 75-aastastel patsientidel on suurem risk respiratoorsete kõrvaltoimete tekkeks, näiteks pleuraefusiooni või düspnoe tekkeks.

Kopsu- või südamehaigused

Hetkel esineva või varasema kopsu- või südamehaigusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Nimetatud patsientidel on suurem risk südame või hingamiselsundkonnaga seotud kõrvaltoimete tekkeks, näiteks südame rütmihäired, stenokardia, düspnoe, köha, pleuraefusioon, farüngiit, atelektaas ja dehüdratsioon (vt lõik 4.8).

Fotosensitiivsus

Kõik patsiendid, kes saavad PhotoBarr'i, on fotosensitiivsed ja peavad vähemalt 90 päeva jooksul pärast ravi kasutama vastavaid meetmeid, et ära hoida naha ja silmade sattumist otsese päikesevalguse või ereda kunstliku valguse kätte (näiteks hambaarsti- või operatsioonitoa lambid, ilma kuplita pirnid vahetus läheduses, neonvalgus), sest osadel juhtudel võib fotosensitiivsus kesta kuni 90 päeva või isegi kauem. Nimetatud perioodil peavad patsiendid väljas käies kandma tumedaid päikeseprille, mille keskmine heleda valguse läbilaskvus on alla 4%. Fotosensitiivsus tuleneb residuaalsetest fotoaktiivsetest ainetest, mida leidub kõikjal nahas. Naha ekspositsioon tavalisele toa valgusele on samas kasulik, sest ravimi jäägid inaktiveeritakse järk-järgult fotopleegitusreaktsiooni vahendusel. Seetõttu ei pea patsiendid nimetatud aja vältel olema pimendatud ruumis ja neid tuleks julgustada tavalises toa valguses olema. Keha erinevate piirkondade fotosensitiivsus on erinev, sõltudes eelnevast valguse käes viibimisest. Enne ükskõik millise kehapiirkonna naha eksponeerimist otsesele päikesevalgusele või eredale kunstvalgusele tuleb seda testida residuaalse fotosensitiivsuse suhtes. Väike nahapiirkond jäetakse 10 minutiks päikesevalguse kätte. Silmaümbruse koed võivad olla tundlikumad, seetõttu ei ole testimine soovitatav näonahal. Kui 24 tunni vältel ei ilmne fotosensitiivset reaktsiooni (erüteem, turse, villid), võib patsient järk-järgult tagasi pöörduda oma normaalse toavälise elurežiimi juurde. Seejuures tuleb siiski algul olla ettevaatlik ja vähendada naha ekspositsiooni päikesevalguse suurendada. Kui testimisel ilmneb fotosensitiivsusreaktsioon, tuleb kahe nädala vältel jätkuvalt kasutada kaitsvaid meetmeid ja seejärel läbi viia uus test. Kui patsiendid reisivad teise geograafilisse piirkonda, kus päikesevalgust on rohkem, tuleb samuti eelnevalt oma fotosensitiivsuse taset testida. Tavalised ultraviolettkiirgust tõkestavad kreemid ei kaitse fotosensitiivsete reaktsioonide eest, sest fotoaktiivsus on tingitud nähtavast valgusest.

Maksapuudulikkus

PhotoBarri ohutus ja farmakokineetilised andmed maksapuudulikkusega haigetel pole tõestatud. Kuna fotoaktiivsed ained elimineeruvad eelkõige maksa/sapi kaudu, võib olla tõusnud fototoksiliste reaktsioonide raskusaste ja kestvus ükskõik millise raskusega maksapuudulikkuse puhul. Raske maksapuudulikkusega patsientidele on PhotoBarr vastunäidustatud. Kerge või mõõduka raskusega maksapuudulikkusega patsiente tuleb selgelt teavitada, et periood, mil on vajalikud allpool kirjeldatud ohutusmeetmed, võib olla pikem kui 90 päeva.

Okulaarne tundlikkus

Patsientidele tuleb selgitada, et nad pöörduksid kohe silmaarsti poole, kui nad täheldavad pärast fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga ükskõik milliseid nägemishäireid.

Ülitundlikkus

Teatatud on ägeda ülitundlikkuse reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Allergilise reaktsiooni puhul tuleb rakendada kohaseid meetmeid (standardne hooldus) ning PDT ravi tuleb katkestada. Ravimit võib manustada ainult juhul, kui anafülaksia hindamiseks ja raviks vajalikud materjalid ja vastavate kogemustega personal on koheselt saadaval.

Rindkerevalu (mitte südamega seotud)

Pärast fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga võivad patsiendid kaevata valu rinnaku taga, mis on tingitud põletikulisest reaktsioonist raviapiirkonnas. Nimetatud valu võib olla nii tugev, et võib vajada lühiaegset ravi opiaatidega.

Ösofageaalne stenoos

Fotodünaamilise ravi ajal tuleks hoiduda profülaktilisest kortikosteroidide manustamisest söögitoru striktuuri tekkevõimaluse vähendamiseks, sest on leitud, et kortikosteroidide kasutamine ei vähenda striktuuri tekkevõimalust, vaid võib seda hoopis soodustada.

Patsientide toitumine

Fotodünaamiline ravi PhotoBarr'iga põhjustab sageli düsfaagiat, odünofaagiat, iiveldust ja oksendamist. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada esimestel päevadel (kuni 4 nädalat) pärast laservalguse aplikatsiooni süüa vedelat toitu. Kui söömine ja/või joomine osutub võimatuks või patsient oksendab korduvalt, tuleb seisundi hindamiseks soovitada haiglasse pöördumist ja patsiendile vajadusel intravenoosselt vedelikku manustada.

Kasutada enne või pärast radioteraapiat

Kui fotodünaamilist ravi kasutatakse enne või pärast kiiritusravi, peab kahe nimetatud raviprotseduuri vahel olema piisavalt pikk ajaline intervall, et eelneva ravi poolt põhjustatud põletikureaktsioon oleks järgmise raviprotseduuri ajaks taandunud.

Trombembolism

Suurenenud võib ka trombembolismi oht, eriti pikaajalise liikumatusega patsientidel, pärast ulatuslikku operatsiooni ning muude trombembolismi riskifaktorite esinemisel.

Järelmeetmed

Käesolevaks ajaks puuduvad andmed PhotoBarr'i pikaajalise (üle 2-aastase) toime kohta. Samuti peab raviarst arvestama sarvestunud lameepiteeli vohamise võimalusega, mis võib maskeerida söögitoruvähki. Seetõttu tuleb patsiente adekvaatselt ja hoolikalt jälgida ka pärast ravitud ala endoskoopiliselt kindlaks tehtud osalist või täielikku kattumist normaalse sarvestunud lameepiteeliga. PhotoBarr'iga läbi viidud kliinilistes uuringutes toimusid järelkontrollid iga kolme kuu tagant või kuue kuu möödudes, kui neljal järjestikusel biopsiauringul ei leitud kõrgelt diferentseerunud düsplaasiat (vt lõik 5.1). Samuti tuleb juhinduda olemasolevatest ravi ja jälgimise juhistest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Formaalseid koostoimeuuringuid teiste ravimitega farmakokineetiliste ravimitevaheliste koostoimete hindamiseks ei ole PhotoBarr'iga läbi viidud.

Farmakodünaamiliste koostoimete uuringus leiti, et enne fotodünaamilist ravi või fotodünaamilise ravi ajal söögitoru striktuuri tekkeohu vähendamiseks manustatud kortikosteroidid võivad vähendada ravi ohutust.

On võimalik, et fotosensibiliseerivate ainete (näiteks tetratsükliinid, sulfoonamiidid, fenotiasiinid, sulfanüüluurea, hüpopöglükemilised preparaadid, tiasiiddiureetikumid, griseofulviin ja fluorokinoloonid) samaaegne kasutamine võib võimendada fotosensitiivsuse reaktsiooni.

PhotoBarr kutsub vabade radikaalide ahelreaktsioonide käivitamise teel esile otseseid rakusiseseid kahjustusi, mille väljenduseks on eelkõige intratsellulaarsete membraanide ja mitokondrite kahjustused. Koekahjustus tuleneb ka sekundaarsest isheemiast vasokonstriktiooni, trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni ning trombide tekke tõttu. Katseloomadel ja rakukultuuridel läbi viidud uuringutest on selgunud, et fotodünaamilise ravi toimet võivad mõjutada paljud ained, millest mõned on loetletud allpool. Antud toimeid kinnitavad või ümberlükkavad inimuuringute andmed puuduvad. Ained, mis seovad aktiivseid hapnikuosakesi või vabu radikaale (näiteks dimetüülsulfoksiid, beetakaroteen, etanool, formiaat ja mannitool), vähendavad PhotoBarr'i fotodünaamilist toimet. Prekliinilistest uuringutest on ilmnenu, et koeisheemia, allopurinool, kaltsiumkanali blokaatorid ja mõned prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid võivad häirida PhotoBarr'iga läbi viidavat fotodünaamilist ravi. Ravimid, mis vähendavad vere hüübivust, vasokonstriktiooni või trombotsüütide agregatsiooni (näiteks tromboksaan A₂ inhibiitorid), võivad vähendada fotodünaamilise ravi tõhusust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Porfimeernaatriumi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Porfimeernaatriumi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Fertiilses eas naised peavad enne ravi, ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ei ole teada kas porfimeernaatrium eritub rinnapiima või mitte. Imetavatel rottidel eritub porfimeernaatrium rinnapiima. Imetamine tuleb enne ravi algust lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Fotodünaamilise ravi protseduuri läbi viimiseks võib olla vajalik premedikatsioon sedatiivse toimega ravimiga, mistõttu tuleb olla ettevaatlik. Protseduuri jaoks sedatiivse toimega ravimite kasutamisel ei tohi vahetult pärast valgusravi juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõik patsiendid, kes saavad PhotoBarr'i, on fotosensitiivsed ja peavad kasutama vastavaid meetmeid, et hoiduda otsesest päikesevalgusest ja eredast kunstlikust valgusest (vt lõik 4.4). Avatud farmakokineetilises uuringus täheldati kõigil 24-l tervel vabatahtlikul fotosensitiivsusreaktsioone, mille tüüpilisteks väljendusteks olid erütematoosne lööve ja turse ning mis oma intensiivsusest olid kerged kuni mõõdukad. Fotosensitiivsusreaktsioonid tekkisid eelkõige näol, kätel ja kaelal – need on nahapiirkonnad, mis kõige tõenäolisemalt võivad tahtumatult päikesevalguse kätte sattuda. Muid harvemaid nahareaktsioone (näiteks karvakasvu intensiivistumine, paiksed nahavärvi muutused, nahasõlmed, kortsud ja õrn nahk) täheldati piirkondades, kus eelnevalt oli esinenud fotosensitiivsusreaktsioone. Antud nähte võib seostada pseudoporfüüria seisundiga (mööduv ravimi poolt põhjustatud porfüüria nahavorm). Nimetatud uuringus täheldatud fotosensitiivsusreaktsioonide esinemissagedus ja iseloom erinesid varasemates pahaloomuliste kasvajatega patsientidel läbi viidud uuringutes leitud esinemissagedusest (umbes 20%) või PhotoBarr'i ärilistel eesmärkidel kasutamisel teatatud spontaanset esinemissagedusest (<20%). On võimalik, et täheldatud fotosensitiivsusreaktsioonide kõrge esinemissagedus oli tingitud kestva viibimisest valguse käes kliinilise uuringu läbiviimise kohas või päikesevalguse käes pärast uuringukohast lahkumist. Samuti võis fotosensitiivsusreaktsioonide tekkimisel oma osa etendada tervete ja suhteliselt nooremate uurimistaluste aktiivsem elustiil pahaloomuliste kasvajatega patsientidega võrreldes.

Kontrollitud uuringus Barretti söögitoru ja kõrgelt diferentseerunud düsplaasiga patsientidel võrreldi fotodünaamilist ravi PhotoBarr'i + omeprasooliga (PDT+OM) ainult omeprasooliga (OM). PDT+OM-i grupis raviti kokku 133 patsienti. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks olid fotosensitiivsusreaktsioonid (69%-l patsientidest), söögitoru stenoos (40%-l), oksendamine (32%-l), mittekardiaalse päritoluga valu rindkeres (20%-l), pürektsia (20%-l), düsfaagia (19%-l), kõhukinnisus (13%-l), dehüdratsioon (12%-l) ja iiveldus (11%-l). Enamus nimetatud kõrvaltoimetest olid oma intensiivsusest kerged kuni mõõdukad.

b. Kõrvalnähtude tabuleeritud kokkuvõte

Täheldatud kõrvaltoimed on toodud tabelis 5 ja on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ning esinemissageduse alusel. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10), aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kokkuvõte porfimeernaatriumi kõrvalnähtudest.

Infektsioonid ja infestatsioonid

<i>Aeg-ajalt:</i>	Bronhiit, küüne seeninfektsioon, sinusiit, nahainfektsioon.
<i>Teadmata:</i>	Kopsupõletik
<u>Hea-, pahaloormulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Basaalrakuline kartsinoom, lentiigo.
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Leukotsütoos.
<i>Teadmata:</i>	Aneemia
<u>Immuunsüsteemi häired</u>	
<i>Teadmata:</i>	Ülitundlikkus
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>	
<i>Väga sage:</i>	Dehüdratsioon*.
<i>Sage:</i>	Söögiisu vähenemine, elektrolüütide tasakaalu häired.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia.
<u>Psühhiaatrilised häired</u>	
<i>Sage:</i>	Ärevus, unetus.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Rahutus.
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
<i>Sage:</i>	Peavalu, paresteesia, maitsetundlikkuse häire.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Peapööritus, hüpoteesia, treemor.
<u>Silma kahjustused</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Silma ärritus, silma turse.
<i>Teadmata:</i>	Katarakt
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kurtus, kõrvade kumise, kõrvade kumise süvenemine.
<u>Südame häired</u>	
<i>Sage:</i>	Tahhükardia, valu rindkeres.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Stenokardia, kodade virvendus, kodade laperdus, ebamugavustunne rinnus.
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpertensioon, hemorraagia, kuumad hood, hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon.
<i>Teadmata:</i>	Embolism, süvaveenitromboos, flebiit
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	
<i>Sage:</i>	Pleuraefusioon, farüngiit, atelektas, düspnoe.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Lõõgumistunne, pingutusdüspnoe, veriköha, hüpoksia, ninakinnisus, aspiratsioonipneumoonia, produktiivne köha, hingamise depressioon, verepais hingamiselundkonnas, ähkimine.
<u>Seedetrakti häired</u>	
<i>Väga sage:</i>	Omandatud söögitoru stenoos*, oksendamine*, düsfaagia, kõhukinnisus, iiveldus*.
<i>Sage:</i>	Luksumine, odünofaagia, kõhulahtisus, düspepsia, söögitoru haavand, ülakõhuvalu*, kõhuvalu, veriokse, söögitoru valu, rõhitised, veriroe, söögitoru häire, toidu regurgitatsioon, kõhu rigiidsus, söögitoruspasm, ösofagiit.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Vedel väljaheide, haavandiline ösofagiit, ebamugavustunne kõhus, kõhu paisumine, alakõhuvalu, omandatud maolukuti stenoos, lõhenenud huuled, koliit, kõhupuhitus, gastriit, seedetrakti verejooks, halitoos, söögitoru verejooks, söögitoru perforatsioon.
<i>Teadmata:</i>	Trahheoösofageaalne fistul, seedeelundite nekroos
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	
<i>Väga sage:</i>	Fotosensitiivsusreaktsioon.
<i>Sage:</i>	Nahasügelus, lööve, õrn nahk, paikne nahavärvuse muutus, naha haavand,

	eksfoliatiivne dermatiit, kuiv nahk, milium, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, arm, naha hüperpigmentatsioon, nahakahjustus, nahasõlm, urtikaaria.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Külm higi, dermatiit, ebanormaalne karvakasv, suurenenud tendents veritsuste tekkeks, keloidne haavand, öine higistamine, fotosensitiivne lööve, makulaarne lööve, kestendav lööve, kärn, armi valu, vitiliigo.
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u>	
<i>Sage:</i>	Seljavalu, jäsemevalu.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Liigese kontraktuur, liigese liikuvuse ulatuse vähenemine, muskuloskeletaalne valu rindkeres, plantaarne fastsiit.
<u>Neerude ja kuseteede häired:</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Uriinipeetus.
<u>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Günekomastia.
<u>Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pigmentsünnimärk.
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	
<i>Väga sage:</i>	Püreksia.
<i>Sage:</i>	Kangestus, jõuetus.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kuumatunne, erüteem süstekohas, letargia, üldine halb enesetunne, perifeerne turse, valu, pastoosne turse, temperatuuri talumatus, nõrkus.
<u>Uuringud</u>	
<i>Sage:</i>	Kaalulangus, kehatemperatuuri tõus.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Vere albumiinisalduse vähenemine, vere kloorisisalduse suurenemine, vere uureasisalduse suurenemine, hematokriti vähenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, hapnikuga küllastumise vähenemine, üldvalu vähenemine.
<u>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</u>	
<i>Sage:</i>	Valu pärast protseduuri, abrasioon.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Vill, verejooks pärast protseduuri.

* vt lõik c.

c. Valitud kõrvalnähtude kirjeldus

Tõsistest kõrvaltoimetest loeti PhotoBarr'i PDT+OM grupis 44 (23,1%) raviga seotud olevat. Kõige sagedasemaks raviga seotud tõsiseks kõrvaltoimeks oli dehüdratsioon (4%), mida täheldati 5 patsiendil. Enamus kõrvaltoimeid olid seedetrakti häired (8% - 11 patsienti), täpsemalt iiveldus (3% - 4 patsienti), oksendamine (3% - 4 patsienti) ja ülakõhuvalu (2% - 2 patsienti).

Enamus raviga seotud söögitoru stenoosidest (hõlmab söögitoru ahenemist ja söögitoru striktuuri) PhotoBarr'i PDT+OM grupis olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad (92%). Kõiki söögitoru striktuuri juhte peeti raviga seotuks, 1% juhtudest oli tegemist raske striktuuriga.

Esimese ravikuuri ajal täheldatud söögitoru striktuuride esinemissagedus oli 12%. Pärast teist ravikuuri tõusis striktuuride esinemissagedus 32%-ni, striktuure täheldati eelkõige piirkondades, kus teine ravipiirkond kattus esimesega. Kolm ravikuuri saanud patsientidel oli striktuuride esinemissagedus 10%. Enamusel juhtudest olid striktuurid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja nende kõrvaldamiseks piisas 1...2 söögitoru dilatatsiooni protseduurist. 8% juhtudest oli tegemist raske striktuuriga, mis nõudis korduvaid (6...>10) dilatatsiooni protseduure. Steroidid ei vähenda ega hoia ära söögitoru stenoosi teket.

4.9 Üleannustamine

PhotoBarr

PhotoBarr'i üleannustamise kohta puuduvad andmed. Soovitatav annus 2 mg/kg manustati ühe korra asemel kaks korda kahepäevaste intervallide tagant (10 patsienti) ja kolmel korral kahe nädala vältel (1 patsient) ilma märkimisväärsete kõrvaltoimeteta. Üleannustamise mõju fotosensitiivsuse kestusele ei ole teada. PhotoBarr'i üleannustamise korral ei tohi laserravi kasutada. Üleannustamise korral peavad patsiendid kaitsma 90 päeva vältel oma silmi ja nahka otsese päikesevalguse või ereda kunstliku valguse eest. Nimetatud ajavahemikul tuleb patsientidel testida residuaalset fotosensitiivsust (vt lõik 4.4). Porfimeernaatrium ei ole dialüüsitav.

Laservalgus

Mõnedel pindmise endobronhiaalse tuumoriga patsientidel on kasutatud valgusdoose, mis ületavad 2...3 korda soovitatavaid doose. Ühel patsiendil täheldati selle järgselt eluohtlikku düspnoed, samas kui teistel märkimisväärsed tüsistused puudusid. Valguse üledoseerimise korral võib eeldada sümptomite tugevnemist ja normaalsete kudede kahjustumist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: fotodünaamilise/kiiritusravi sensibilisaator, ATC-kood: L01XD01

Toimemehhanism

Porfimeernaatrium on porfüüriühikute segu, mis on kahe- kuni kaheksakaupa ahelatesse ühendatud. Porfimeernaatriumi tsütotoksiline toime sõltub valgusest ja hapnikust. Fotodünaamiline ravi PhotoBarr'iga on kaheetapiline protsess. Fotodünaamilise ravi esimeses etapis manustatakse intravenoosse süstena PhotoBarr'i. Ravimi kliirens enamikust kudedest toimub 40...72 tunni vältel, kuid tuumorikoos, nahas ja retikuloendoteliaalsüsteemi kuuluvates organites (näiteks maksas ja põrnas) püsib porfimeernaatrium pikemat aega. Teiseks ravietapiks on kahjustunud piirkonna valgustamine 630 nm laservalgusega. Ravi selektiivsus tuumorikoe ja düsplastilise koe suhtes võib osaliselt olla tingitud porfimeernaatriumi selektiivsest retentsioonist nimetatud kudedes, ent peamiselt tuleneb see siiski kahjustuskoldele suunatud valguse toimest. Rakukahjustus porfimeernaatriumiga läbi viidud fotodünaamilise ravi korral on intensiivistunud vabade radikaalide reaktsioonide tagajärg. Vabad radikaalid võivad tekkida seetõttu, et porfimeernaatrium neelab valgust, moodustades ergastus seisundis porfüriini. Spinni ülekande porfimeernaatriumilt molekulaarsele hapnikule võib genereerida atomaarset hapnikku. Järgnevatel vabade radikaalide reaktsioonidel võivad moodustuda superoksiid ja hüdroksüülradikaalid. Tuumorirakkude surm võib tuleneda ka sekundaarsest isheemilisest nekroosist osaliselt tromboksaan A_2 poolt vahendatud veresoonte oklusiooni tagajärjel. Laserravi avaldab fotokeemilist, mitte termilist toimet. Mõne päeva pärast areneb nekrootiline reaktsioon ja sellega seotud põletikuline reaktsioon.

Kliiniline efektiivsus

Kontrollitud kliinilises uuringus võrreldi PhotoBarr'i PDT+OM (omeprasool) gruppi (n=183) ainult OM-i grupiga (n=70). Uuringusse lülitati üksnes Barretti söögitoruga patsiendid, kellel oli histoloogiliselt tõestatud kõrgelt diferentseerunud düsplaasia. Uuringusse ei lülitatud patsiente, kellel oli tegemist invasiivse söögitoruvähiga, kellel oli esinenud mõni pahaloomuline kasvaja (v.a muu nahavähk peale melanoomi) või kes olid eelnevalt saanud fotodünaamilist ravi söögitoru piirkonnas. Muudeks uuringusse mittelülitamise kriteeriumiteks oli teadaolev vastunäidustus omeprasoolraviks.

Fotodünaamilise ravi gruppi randomiseeritud patsiendid said PhotoBarr'i annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta 3...5 minutit vältava aeglase intarvenoosse süstena. Pärast PhotoBarr'i manustamist rakendati ühel või kahel korral laservalgusravi. Esimene laservalguse aplitseerimine toimus 40...50 tundi pärast PhotoBarr'i manustamist ja vajadusel teile aplitseerimine 96...120 tundi pärast manustamist. Omeprasooli manustamine (20 mg kaks korda ööpäevas) algas vähemalt 2 päeva enne PhotoBarr'i manustamist. Ainult OM-i gruppi randomiseeritud patsiendid said kogu uuringu vältel suukaudselt omeprasooli annuses 20 mg kaks korda ööpäevas.

Patsiente kontrolliti iga 3 kuu tagant, kuni 4 järjestikulist, iga kolme kuu tagant läbi viidud kontrollendoskoopial võetud biopsiat olid kõrgelt diferentseerunud düsplaasia suhtes negatiivsed. Seejärel kontrolliti patsiente kaks korda aastas, kuni viimane uuringusse lülitatud patsient oli pärast randomiseerimist käinud järelkontrollis vähemalt 24 kuu jooksul.

PhotoBarr'iga läbi viidud fotodünaamiline ravi osutus Barretti söögitoruga patsientidel kõrgelt diferentseerunud düsplaasia kõrvaldamisel tõhusaks. Viimasel hindamisel, mis toimus vähemalt 24 kuud väldanud jälgimisperioodi möödudes, leiti PhotoBarr'i PDT+OM grupis statistiliselt olulisel määral rohkem kõrgelt diferentseerunud düsplaasia täieliku ablatsiooniga patsiente (77%) kui ainult OM-i grupis (39%) [$p < 0,0001$]. 52%-l patsientidest PDT+OM-i grupis täheldati normaalset sarvestunud lameepiteeli ja 59%-l puudus düsplaasia, samal ajal kui OM-i grupis olid vastavad näitajad 7% ja 14% ($p < 0,0001$). Antud tulemused kinnitavad pärast 6-kuulist jälgimisperioodi saadud andmeid, milles kõrgelt diferentseerunud düsplaasia täielik ablatsioon leiti 72%-l patsientidest PhotoBarr'i PDT+OM grupis ja 31%-l patsientidest ainult OM-i grupis. 41%-l patsientidest täheldati normaalset sarvestunud lameepiteeli ja 49%-l puudus düsplaasia.

Kaks aastat väldanud minimaalse jälgimisperioodi lõpuks oli düsplaasia arenenud vähiks 13%-l ravikavatsusliku populatsiooni patsientidest PhotoBarr'i PDT+OM grupis võrrelduna 28%-ga ainult OM-i grupis. Patsientide osakaal, kellel arenes vähk, oli PhotoBarr'i PDT+OM grupis statistiliselt olulisel määral madalam kui ainult OM-i grupis ($p = 0,0060$). Elulemuse kõverad näitasid, et jälgimisperioodi lõpuks oli PhotoBarr'i PDT+OM grupi kuuluvatel patsientidel 83%-line võimalus mitte vähki haigestuda võrrelduna 53%-ga ainult OM-i grupis. Kahe raviviisi elulemuskõverate analüüsimisel logaritmilise järkude testiga selgus, et kaks kõverat erinevad ravikavatsuslikus populatsioonis statistiliselt olulisel määral ($p = 0,0014$), mis viitab haiguse vähiks progresseerumise tunduvalt aeglasemale kulule PhotoBarr'i PDT+OM grupis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetiline uuring porfimeernaatriumile on läbi viidud 12 endobronhiaalse vähiga patsiendil ja 23 tervel katseisikul (11 meest ja 12 naist), kellele manustati porfimeernaatriumi aeglase intravenoosse süstena annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta. Plasmaproove koguti süstimise järgselt kuni 56 päeva (patsiendid) või 36 päeva (vabatahtlikud).

Patsientidel oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vahetult peale manustamist 79,6 µg/ml (variatsioonikoefitsient 61%, kõikumine 39...222 µg/ml), vabatahtlike C_{max} oli 40 µg/ml ja AUC_{inf} 2400 µg/h/ml.

Jaotumine

In vitro on porfimeernaatriumi seondumine inimese plasmavalkudega umbkaudu 90% ja plasmakontsentratsioonid vahemikus 20 µg/ml kuni 100 µg/ml, sõltumata ravimi kontsentratsioonist.

Eritumine

PhotoBarr eritub organismist aeglaselt, patsientide keskmine kogukehakiirens (CL_T) on 0,859 ml/h/kg kehakaalu kohta (variatsioonikoefitsient 53%). PhotoBarr'i sisalduse vähenemine plasmas oli biekspponentsiaalne, lühikese jaotumisfaasi ja väga pika eliminatsioonifaasiga, mis algas umbes 24 tundi pärast manustamist. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) patsientidel oli 21,5 päeva (variatsioonikoefitsient 26 %, kõikumine 264...672) ja vabatahtlikel 17 päeva.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksafunktsiooni puudulikkuse mõju porfimeernaatriumi ekspositsioonile ei ole uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Sugu ei mõjuta farmakokineetilisi parameetreid peale maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja (t_{max}), mis naistel on umbes 1,5 tundi ja meestel 0,17 tundi. Soovitava fotoaktivatsiooni ajal

40...50 tundi pärast manustamist on porfimeernaatriumi farmakokineetiline profiil meestel ja naistel sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Standardsetes genotoksilisuse uuringutes ei osutunud porfimeernaatrium valguse puudumisel mutageenseks. Koos aktiveerimisega valguse toimetel oli porfimeernaatrium mõnedes *in vitro* uuringutes mutageenne.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei ole tõestanud porfimeernaatriumi ohutust raseduse ajal, sest ei ole kasutatud aktiveerimist valgusega. Prekliinilistes uuringutes on rottidel ja küülikutel täheldatud fetotoksilisust, kuid mitte teratogeensust, seda suuremate annuste (suuremad kui 4 mg/kg) ja sagedama manustamise korral (iga päev) kui kliinilises praktikas.

Prekliinilised uuringud näitavad, et porfimeernaatriumi koostisosad erituvad peamiselt väljaheitega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Soolhape (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pulber: 3 aastat.

Süstelahus: kasutada kohe (3 tunni jooksul).

Pärast lahustamist tuleb PhotoBarr kohe (3 tunni jooksul) valguse eest kaitstult ära kasutada. Temperatuuril 23 °C on süstelahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus tagatud 3 tunni jooksul. Mikrobioloogilisest vaatenurgast tuleks süstelahust kasutada kohe. Kui süstelahust kohe ei kasutata, langeb vastutus säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutajale.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte kasutada pärast väliskarbil ja viaalil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal valguse eest kaitsmiseks väliskarbis.

Lahustatud ravimi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 mg pulbrit halli värvi butüülkummist korgiga klaasviaalis (I tüüpi klaas, maht 7 ml).

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erinõuded hävitamiseks ja käsitlemiseks

Juhised lahustamiseks

PhotoBarr'i 15 mg viaal lahustatakse 6,6 ml 5%-lise glükoosi süstelahusega, mis annab porfimeernaatriumi süstelahuse lõppkontsentratsiooniks 2,5 mg/ml.

Teisi lahuseid ei tohi lahustamiseks kasutada. PhotoBarr'i ei tohi samas lahuses segada koos teiste ravimitega.

Lahustage vajalik arv PhotoBarr viaale, et patsient saaks vajaliku annuse, 2 mg/kg kehakaalu kohta. Enamikul patsientidest (kehakaaluga kuni 75 kg) piisab kahest PhotoBarr'i 75 mg viaalist. Iga PhotoBarr'i 15 mg viaal katab täiendavalt 7,5 kg kehakaalu.

Mahapillamine ja hävitamine

PhotoBarr mahakukkunud jäägid tuleb ära pühkida niiske lapiga. Vältige kokkupuudet silmade ja nahaga, kuna valgusele eksponeerides võivad esineda fotosensitiivsed reaktsionid. Soovitav on kasutada kummikindaid ja silmade kaitset.

PhotoBarr on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Juhuslik kokkupuude

PhotoBarr ei ole ei primaarne silmaärritaja ega primaarne nahaärritaja. PhotoBarr võib olla silma- ja/või nahaärritaja, kuna ereda valguse olemasolul esineb fotosensitiivsuse tekkimise võimalus. Ravimi valmistamise ja/või manustamise ajal on oluline vältida kokkupuudet silmade ja nahaga. Juhusliku üleannustamise korral tuleb ravimit saanud inimene hoida ereda valguse eest kaitstult.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/272/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 25. märts 2004
Müügiloo uuendamise kuupäev: 4. märts 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Selle toote kohta leiate põhjalikku teavet Euroopa Raviameti veebilehelt <http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PhotoBarr 75 mg pulber süstelahuse valmistamiseks.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Viaal sisaldab 75 mg porfimeernaatriumi. Pärast lahustamist sisaldab lahuse milliliiter 2,5 mg porfimeernaatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber süstelahuse valmistamiseks.

Tumepunane või pruunikaspunane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fotodünaamiline ravi PhotoBarr'iga on näidustatud:

- kõrgelt diferentseerunud düsplaasia ablatsiooniks Barretti söögitoruga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga võib läbi viia ainult endoskoopiliste laserprotseduuride kogemusega arst või sellise kogemusega arsti järelevalve all. Seda ravimit võib manustada ainult juhul, kui anafülaksia hindamiseks ja raviks vajalikud materjalid ja vastavate kogemustega personal on koheselt saadaval.

Annustamine

PhotoBarr'i soovitatav annus on 2 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

$$\text{PhotoBarr lahuse (ml)} = \frac{\text{patsiendi kaal (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{patsiendi kaal}$$

Pärast lahustamist on PhotoBarr tumepunane kuni pruunikaspunane läbipaistmatu lahus.

Kasutada tohib ainult ilma lahustumata osakesteta ja lagunemisnähtudeta lahust.

Fotodünaamiline ravi on kaheetapiline protsess, mille korral on vaja kasutada nii ravimit kui ka valguse aplitseerimist. Üks fotodünaamilise ravi kuur koosneb ühest süstist ja ühest või kahest valguse aplitseerimisest.

Püsiva kõrgelt diferentseerunud düsplaasia korral võib ravivastuse suurendamiseks kasutada lisa-ravikuure (maksimaalselt kuni kolm kuuri, millede vahel on vähemalt 90 päeva). Need peavad olema tasakaalustatud suurenenud striktuuride tekkimisega (vt lõik 4.8 ja 5.1).

Düsplaasia progressioon vähiks oli seotud fotodünaamilise ravi kuuride arvuga. Patsientidel, kes said ühe fotodünaamilise ravi kuuri, oli suurem risk düsplaasia progressiooniks vähiks kui patsientidel, kes said kaks või kolm fotodünaamilise ravi kuuri (vastavalt 50% vs 39% ja 11%).

Manustamisviis

Lahustamise juhiste kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

Fotodünaamilise ravi läbiviimiseks on vajalik eraldi väljaõpe. Fotodünaamilise ravi esimeses etapis manustatakse PhotoBarr'i aeglase veenisisesse süstena. Teiseks ravietapiks on laservalguse aplitseerimine 40...50 tundi pärast PhotoBarr'i manustamist. 96...120 tundi pärast ravimi manustamist võib laservalguse aplikatsiooni korrata.

PhotoBarr'i tuleb manustada annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta 3...5 minuti vältel ühekordse aeglase intravenoosse süstena. Süstelahuse sattumisel veeni ümbritsevasse koesse võib tekkida koekahjustus. Seetõttu tuleb manustamisel hoolikalt jälgida, et ei tekiks lahuse ekstrasvasatsiooni manustamiskohas. Ekstrasvasatsiooni tekkel tuleb vastavat piirkonda vähemalt 90 päeva jooksul valguse eest kaitsta. Ei ole tõestatud, et mõne muu aine süstimine ekstrasvasatsiooni piirkonda vähendaks võimalikku koekahjustust.

40...50 tundi pärast PhotoBarr'i manustamist suunatakse läbi tsentreeriva ballooni tsentraalse kanali viidud fiiberoptilise difuusori abil söögitorusse valgus. Kasutatav fiiberoptilise difuusori/ballooni kombinatsioon sõltub ravi vajava söögitorulõigu pikkusest (vt tabel 1).

Tabel 1. Fiiberoptilise difuusori/ballooni kombinatsioon^a.

Ravitava Barretti limaskesta pikkus (cm)	Fiiberoptilise difuusori suurus (cm)	Ballooni akna suurus (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kui vähegi võimalik, siis peaks valguse aplikatsiooniks valitud Barretti söögitoru segment mõne millimeetri ulatuses kahjustuse distaalsest ja proksimaalsest piirist hõlmama ka normaalset kude.

Valgusdoosid

Fotoaktivatsiooni kontrollitakse üldise valgusdoosi abil. Eesmärgiks on valgusele eksponeerida ja ravida kõiki kõrgelt diferentseerunud düsplaasiaga alasid ja Barretti söögitoru kogu pikkuses. Manustatav valgusdoos on 130 džauli difuusori cm kohta (J/cm), kasutades tsentreerivat ballooni. Prekliinilistele uuringutele toetudes võib öelda, et ballooni/difuusori kombinatsiooni aktsepteeritav valguse intensiivsus on vahemikus 175...270 mW difuusori cm kohta.

Valgusdoosi arvutamiseks võib kasutada järgmist valgusdosimeetria valemit, mis kehtib kõigi fiiberoptiliste difuusorite kohta:

$$\text{Valgusdoos (J/cm)} = \frac{\text{difuusori võimsus (W)} \times \text{ravi aeg (sek)}}{\text{difuusori pikkus (cm)}}$$

Tabelis 2 on toodud seadistused, mille korral on võimalik valgusdoosi aplitseerida lühima võimaliku ajaga (valguse intensiivsus 270 mW/cm). Ära on toodud ka teine võimalus (valguse intensiivsus 200 mW/cm), mida tuleb kasutada juhul, kui laseri üldvõimsus ei ületa 2,5 W.

Tabel 2. Fiiberoptiline võimsus ja ravi aeg, mis on tsentreeriva ballooni kasutamisel vajalikud valgusdoosi 130 J difuusori cm kohta manustamiseks.

Ballooni akna pikkus (cm)	Difuusori pikkus (cm)	Valguse intensiivsus (mW/cm)	Vajalik difuusori võimsus ^a (W)	Ravi aeg (sek)	Ravi aeg (min:sek)
3	5	270	1,35	480	8:00
5	7	270	1,90	480	8:00

		200	1,40	650	10:50
7	9	270	2,44	480	8:00
		200	1,80	650	10:50

^a Mõõdetakse difuusori sukeldamisel võimsusmõõtja küvetti ja laseri võimsust aeglaselt tõstes.

Märkus: Laseri võimsus ei tohi ületada vajalikku difuusori võimsust enam kui 1,5 korda. Kui vajatakse rohkem, tuleb süsteemi kontrollida.

Sõlmede eelnevak ravimiseks valgusdoosiga 50 J difuusori cm kohta enne regulaarset balloonravi esimesel laservalgusravi sessioonil või esimesel valgusravi sessioonil nn „vahelejäänud“ alade korduvaks ravimiseks tuleb kasutada lühikesi fiiberoptilisi difuusoreid ($\leq 2,5$ cm). Antud raviviisi korral kasutatakse ilma balloonita fiiberoptilist difuusorit ja valguse intensiivsust 400 mW/cm. Tabelis 3 on toodud vastavad fiiberoptilise difuusori võimsused ja ravi ajad, kui kasutatakse valguse intensiivsust 400 mW/cm.

Tabel 3. Lühikesed fiiberoptilised difuusorid, mida kasutatakse ilma tsentreeriva balloonita, et manustada valguse intensiivsuse 400 mW/cm korral valgusdoosi 50 J difuusori cm kohta.

Difuusori pikkus (cm)	Vajalik difuusori võimsus ^a (W)	Ravi aeg (sek)	Ravi aeg (min:sek)
1,0	0,4	125	2:05
1,5	0,6	125	2:05
2,0	0,8	125	2:05
2,5	1,0	125	2:05

^a Mõõdetakse difuusori sukeldamisel võimsusmõõtja küvetti ja laseri võimsust aeglaselt tõstes.

Märkus: Laseri võimsus ei tohi ületada vajalikku difuusori võimsust enam kui 1,5 korda. Kui vajatakse rohkem, tuleb süsteemi kontrollida.

Valguse esmakordne aplitseerimine

Esimesel valguse aplitseerimise sessioonil võib ravida maksimaalselt kuni 7 cm pikkust Barretti limaskestast, kasutades vastava suurusega tsentreerivat ballooni ja fiiberoptilist difuusorit (vt tabel 1). Kui vähegi võimalik, siis peaks esmakordseks valguse aplikatsiooniks valitud segment hõlmama kõiki kõrgelt diferentseerunud düsplaasiaga alasid. Kui vähegi võimalik, siis peaks esmakordseks valguse aplikatsiooniks valitud Barretti söögitoru segment mõne millimeetri ulatuses kahjustuse distaalsest ja proksimaalsest piirist hõlmama ka normaalse kude. Sõlmesid tuleb eelnevalt ravida valgusdoosiga 50 J difuusori cm kohta, asetades lühikese ($\leq 2,5$ cm) fiiberoptilise difuusori vahetult vastu sõlmesid. Sellele järgneb standardne balloonaplikatsioon ülakirjeldatud meetodil.

Valguse korduv aplitseerimine

Teistkordset valguse aplitseerimist võib kasutada eelnevalt ravitud segmendil, millel esineb nn „vahelejäänud“ ala (st ala, millel ei ole näha piisavat limaskestast reaktsiooni ravile), kasutades lühikest $\leq 2,5$ cm fiiberoptilist difuusorit ja valgusdoosi 50 J difuusori cm kohta (vt tabel 3). Erinevad ravirežiimid on kokku võetud tabelis 4. Patsientidel, kellel Barretti söögitoru ala ületab 7 cm, tuleb ravimata jäänud Barretti epiteeli ravida mitte varem kui 90 päeva möödudes teise fotodünaamilise ravi kuuriga.

Tabel 4. Kõrgelt diferentseerunud düsplaasia Barretti söögitoru korral mõõtmatega ≤ 7 cm.

Protseduur	Uuringu päev	Valguse aplitseerimise seade	Ravieesmärk
PhotoBarr'i süstimine	1. päev	NA	Fotosensibilisaatori manustamine
Laservalguse aplitseerimine	3. ^a päev	3, 5 või 7 cm ballooni (130 J/cm)	Fotoaktivatsioon
Laservalguse aplitseerimine	5. päev	Lühike ($\leq 2,5$ cm) fiiberoptiline difuusor	Ainult „vahelejäänud“

		(50 J/cm)	alade ravi
--	--	-----------	------------

^a Eraldiseisvate sõlmede korral kasutatakse enne balloonvalguse aplikatsiooni esmast valguse aplikatsiooni lühikese difuusori abil (50 J/cm).

Teist fotodünaamilise ravi kuuri ei tohi alustada enne, kui vähemalt 90 päeva on esmasest ravikuurist möödas. Kokku võib eelnevalt ravitud segmentidel, millel endiselt ilmnevad kõrgelt diferentseerunud düsplaasia tunnused või uutel segmentidel, kui esialgne Barretti söögitoru ala oli mõõtmega >7 cm, läbi viia kuni kolm fotodünaamilise ravi kuuri (mille kõigi vahel peab olema vähemalt 90-päevane intervall). Nii residuaalseid kui ka täiendavaid segmente võib ravida sama(de) valgussessioonide käigus, kui ballooni/difuusori kombinatsiooniga ravitavate segmentide üldpikkus ei ületa 7 cm. Eelnevalt ravitud söögitorusegmendi korral, mis ei ole täielikult paranenud ja/või mille histoloogilist leidu on raske hinnata, võib järgneva fotodünaamilise ravi kuuri veel 1...2 kuu võrra edasi lükata.

Täpse PhotoBarr'i annuse ja/või valgusdoosi tagamine on äärmiselt oluline, sest eksimused kas ravimi annuse või valgusdoosi arvutamisel võivad vähendada ravi tõhusust või esile kutsuda kahjustavaid toimeid. Fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga võib teha ainult endoskoopilise fotodünaamilise ravi kogemusega arst ja üksnes vastava varustusega ruumides.

Eripopulatsioonid

Kasutamine lastel ja noorukitel

PhotoBarr'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Kasutamine eakatel patsientidel (vanus ≥ 65 aastat)

Annuse kohandamine sõltuvalt vanusest ei ole vajalik.

Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neerupuudulikkuse mõju porfimeernaatriumi ekspositsioonile ei ole uuritud (vt lõik 4.3).

Kasutamine maksapuudulikkusega patsientidel

Maksapuudulikkuse mõju porfimeernaatriumi ekspositsioonile ei ole uuritud (vt lõik 4.3 ja 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine ja teiste porfüriinide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Porfüüria.
- Raske neeru- ja/või maksapuudulikkus.
- Söögitoru või mao veenilaiendid või >1 cm diameetriga söögitoru haavand.
- Traheoösofagaalne või bronhoösofagaalne fistel.
- Suurte veresoonte erosiooni kahtlus, sest võib tekkida massiivne, potentsiaalselt fataalne verejooks.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fotodünaamilise ravi tõhusus ja eriti ohutus PhotoBarr'iga ei ole tõestatud patsientidel, kellel esinevad vastunäidustused ösofagektoomiaks või kellel ei saa nimetatud operatsiooni läbi viia. Fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga on uuritud üksnes patsientidel, kellel ei ole olnud tegemist tõsiste haigusseisunditega (näiteks väljendunud südame paispuudulikkus või hingamispuudulikkus), mis võivad vähendada patsientide sobivust kirurgiliseks raviks.

Kliinilistes uuringutes on fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga kasutatud üksnes patsientidel, kellel varasemalt ei ole limaskestast ablatiivset ravi rakendatud. PhotoBarr'i ohutust ja tõhusust ei ole hinnatud patsientidel, kellel varasem paikne limaskestast ablatiivne ravi on osutunud ebaefektiivseks.

Eakad

Üle 75-aastastel patsientidel on suurem risk respiratoorsete kõrvaltoimete tekkeks, näiteks pleuraefusiooni või düspnoe tekkeks.

Kopsu- või südamehaigused

Hetkel esineva või varasema kopsu- või südamehaigusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Nimetatud patsientidel on suurem risk südame või hingamiselsundkonnaga seotud kõrvaltoimete tekkeks, näiteks südame rütmihäired, stenokardia, düspnoe, köha, pleuraefusioon, farüngiit, atelektaas ja dehüdratsioon (vt lõik 4.8).

Fotosensitiivsus

Kõik patsiendid, kes saavad PhotoBarr'i, on fotosensitiivsed ja peavad vähemalt 90 päeva jooksul pärast ravi kasutama vastavaid meetmeid, et ära hoida naha ja silmade sattumist otsese päikesevalguse või ereda kunstliku valguse kätte (näiteks hambaarsti- või operatsioonitoa lambid, ilma kuplita pirnid vahetus läheduses, neonvalgus), sest osadel juhtudel võib fotosensitiivsus kesta kuni 90 päeva või isegi kauem. Nimetatud perioodil peavad patsiendid väljas käies kandma tumedaid päikeseprille, mille keskmine heleda valguse läbilaskvus on alla 4%. Fotosensitiivsus tuleneb residuaalsetest fotoaktiivsetest ainetest, mida leidub kõikjal nahas. Naha ekspositsioon tavalisele toa valgusele on samas kasulik, sest ravimi jäägid inaktiveeritakse järk-järgult fotopleegitusreaktsiooni vahendusel. Seetõttu ei pea patsiendid nimetatud aja vältel olema pimendatud ruumis ja neid tuleks julgustada tavalises toa valguses olema. Keha erinevate piirkondade fotosensitiivsus on erinev, sõltudes eelnevast valguse käes viibimisest. Enne ükskõik millise kehapiirkonna naha eksponeerimist otsesele päikesevalgusele või eredale kunstvalgusele tuleb seda testida residuaalse fotosensitiivsuse suhtes. Väike nahapiirkond jäetakse 10 minutiks päikesevalguse kätte. Silmaümbruse koed võivad olla tundlikumad, seetõttu ei ole testimine soovitatav näonahal. Kui 24 tunni vältel ei ilmne fotosensitiivset reaktsiooni (erüteem, turse, villid), võib patsient järk-järgult tagasi pöörduda oma normaalse toa välise elurežiimi juurde. Seejuures tuleb siiski algsul olla ettevaatlik ja vähehaaval naha ekspositsiooni päikesevalgusele suurendada. Kui testimisel ilmneb fotosensitiivsusreaktsioon, tuleb kahe nädala vältel jätkuvalt kasutada kaitsvaid meetmeid ja seejärel läbi viia uus test. Kui patsiendid reisivad teise geograafilisse piirkonda, kus päikesevalgust on rohkem, tuleb samuti eelnevalt oma fotosensitiivsuse taset testida. Tavalised ultraviolettkiirgust tõkestavad kreemid ei kaitse fotosensitiivsete reaktsioonide eest, sest fotoaktivatsioon on tingitud nähtavast valgusest.

Maksapuudulikkus

PhotoBarr'i ohutus ja farmakokineetilised andmed maksapuudulikkusega haigetel pole tõestatud. Kuna fotoaktiivsed ained elimineeruvad eelkõige maksa/sapi kaudu, võib olla tõusnud fototoksiliste reaktsioonide raskusaste ja kestvus ükskõik millise raskusega maksapuudulikkuse puhul. Raske maksapuudulikkusega patsientidele on PhotoBarr vastunäidustatud. Kerge või mõõduka raskusega maksapuudulikkusega patsiente tuleb selgelt teavitada, et periood, mil on vajalikud allpool kirjeldatud ohutusmeetmed, võib olla pikem kui 90 päeva.

Okulaarne tundlikkus

Patsientidele tuleb selgitada, et nad pöördusid kohe silmaarsti poole, kui nad täheldavad pärast fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga ükskõik milliseid nägemishäireid.

Ülitundlikkus

Teatatud on ägeda ülitundlikkuse reaktsioonidest, sh anafülaksiast. Allergilise reaktsiooni puhul tuleb rakendada kohaseid meetmeid (standardne hooldus) ning PDT ravi tuleb katkestada. Ravimit võib manustada ainult juhul, kui anafülaksia hindamiseks ja raviks vajalikud materjalid ja vastavate kogemustega personal on koheselt saadaval.

Rindkerevalu (mitte südamega seotud)

Pärast fotodünaamilist ravi PhotoBarr'iga võivad patsiendid kaevata valu rinnaku taga, mis on tingitud põletikulisest reaktsioonist ravipiirkonnas. Nimetatud valu võib olla nii tugev, et võib vajada lühiaegset ravi opiaatidega.

Ösofageaalne stenoos

Fotodünaamilise ravi ajal tuleks hoiduda profülaktilisest kortikosteroidide manustamisest söögitoru striktuuri tekkevõimaluse vähendamiseks, sest on leitud, et kortikosteroidide kasutamine ei vähenda striktuuri tekkevõimalust, vaid võib seda hoopis soodustada.

Patsientide toitumine

Fotodünaamiline ravi PhotoBarr'iga põhjustab sageli düsfaagiat, odünofaagiat, iiveldust ja oksendamist. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada esimestel päevadel (kuni 4 nädalat) pärast laservalguse aplikatsiooni süüa vedelat toitu. Kui söömine ja/või joomine osutub võimatuks või patsient oksendab korduvalt, tuleb seisundi hindamiseks soovitada haiglasse pöördumist ja patsiendile vajadusel intravenoosselt vedelikku manustada.

Kasutada enne või pärast radioteraapiat

Kui fotodünaamilist ravi kasutatakse enne või pärast kiiritusravi, peab kahe nimetatud raviprotseduuri vahel olema piisavalt pikk ajaline intervall, et eelneva ravi poolt põhjustatud põletikureaktsioon oleks järgmise raviprotseduuri ajaks taandunud.

Trombembolism

Suurenenud võib ka trombembolismi oht, eriti pikaajalise liikumatusega patsientidel, pärast ulatuslikku operatsiooni ning muude trombembolismi riskifaktorite esinemisel.

Järelmeetmed

Käesolevaks ajaks puuduvad andmed PhotoBarr'i pikaajalise (üle 2-aastase) toime kohta. Samuti peab raviarst arvestama sarvestunud lameepiteeli vohamise võimalusega, mis võib maskeerida söögitoruvähki.

Seetõttu tuleb patsiente adekvaatselt ja hoolikalt jälgida ka pärast ravitud ala endoskoopiliselt kindlaks tehtud osalist või täielikku kattumist normaalse sarvestunud lameepiteeliga.

PhotoBarr'iga läbi viidud kliinilistes uuringutes toimusid järelkontrollid iga kolme kuu tagant või kuue kuu möödudes, kui neljal järjestikusel biopsiauringul ei leitud kõrgelt diferentseerunud düsplaasiat (vt lõik 5.1). Samuti tuleb juhinduda olemasolevatest ravi ja jälgimise juhistest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Formaalseid koostoimeuuringuid teiste ravimitega farmakokineetiliste ravimitevaheliste koostoimete hindamiseks ei ole PhotoBarr'iga läbi viidud.

Farmakodünaamiliste koostoimete uuringus leiti, et enne fotodünaamilist ravi või fotodünaamilise ravi ajal söögitoru striktuuri tekkeohu vähendamiseks manustatud kortikosteroidid võivad vähendada ravi ohutust.

On võimalik, et fotosensibiliseerivate ainete (näiteks tetratsükliinid, sulfoonamiidid, fenotiasiinid, sulfanüüluurea, hüpopglükeemilised preparaadid, tiasiiddiureetikumid, griseofulviin ja fluorokinoloonid) samaaegne kasutamine võib võimendada fotosensitiivsusreaktsiooni.

PhotoBarr kutsub vabade radikaalide ahelreaktsioonide käivitamise teel esile otseseid rakusiseseid kahjustusi, mille väljenduseks on eelkõige intratsellulaarsete membraanide ja mitokondrite kahjustused. Koekahjustus tuleneb ka sekundaarsest isheemiast vasokonstriktiooni, trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni ning trombide tekke tõttu. Katseloomadel ja rakukultuuridel läbi viidud uuringutest on selgunud, et fotodünaamilise ravi toimet võivad mõjutada paljud ained, millest mõned on loetletud allpool. Antud toimeid kinnitavad või ümberlükkavad inimuuringute andmed puuduvad.

Ained, mis seovad aktiivseid hapnikuosakesi või vabu radikaale (näiteks dimetüülsulfoksiid, beetakaroteen, etanool, formiaat ja mannitool), vähendavad PhotoBarr'i fotodünaamilist toimet. Prekliinilistest uuringutest on ilmnenu, et koeisheemia, allopurinool, kaltsiumkanali blokaatorid ja mõned prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid võivad häirida PhotoBarr'iga läbi viidavat fotodünaamilist ravi. Ravimid, mis vähendavad vere hüübivust, vasokonstriksiooni või trombotsüütide agregatsiooni (näiteks tromboksaan A₂ inhibiitorid), võivad vähendada fotodünaamilise ravi tõhusust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Porfimeernaatriumi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Porfimeernaatriumi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Fertiilses eas naised peavad enne ravi, ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ei ole teada kas porfimeernaatrium eritub rinnapiima või mitte. Imetavatel rottidel eritub porfimeernaatrium rinnapiima. Imetamine tuleb enne ravi algust lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Fotodünaamilise ravi protseduuri läbi viimiseks võib olla vajalik premedikatsioon sedatiivse toimega ravimiga, mistõttu tuleb olla ettevaatlik. Protseduuri jaoks sedatiivse toimega ravimite kasutamisel ei tohi vahetult pärast valgusravi juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõik patsiendid, kes saavad PhotoBarr'i, on fotosensitiivsed ja peavad kasutama vastavaid meetmeid, et hoiduda otsesest päikesevalgusest ja eredast kunstlikust valgusest (vt lõik 4.4). Avatud farmakokineetilises uuringus täheldati kõigil 24-l tervel vabatahtlikul fotosensitiivsuse reaktsioone, mille tüüpilisteks väljendusteks olid erütematoosne lööve ja turse ning mis oma intensiivsusest olid kerged kuni mõõdukad. Fotosensitiivsuse reaktsioonid tekkisid eelkõige näol, kätel ja kaelal – need on nahapiirkonnad, mis kõige tõenäolisemalt võivad tahtmatult päikesevalguse kätte sattuda. Muid harvemaid nahareaktsioone (näiteks karvakasvu intensiivistumine, paiksed nahavärvi muutused, nahaõõlmed, kortsud ja õrn nahk) täheldati piirkondades, kus eelnevalt oli esinenud fotosensitiivsuse reaktsioone. Antud nähte võib seostada pseudoporfüüria seisundiga (mööduv ravimi poolt põhjustatud porfüüria nahavorm). Nimetatud uuringus täheldatud fotosensitiivsuse reaktsioonide esinemissagedus ja iseloom erinesid varasemates pahaloomuliste kasvajatega patsientidel läbi viidud uuringutes leitud esinemissagedusest (umbes 20%) või PhotoBarr'i ärilistel eesmärkidel kasutamisel teatatud spontaanselt esinemissagedusest (<20%). On võimalik, et täheldatud fotosensitiivsuse reaktsioonide kõrge esinemissagedus oli tingitud kestva viibimisest valguse käes kliinilise uuringu läbiviimise kohas või päikesevalguse käes pärast uuringukohast lahkumist. Samuti võis fotosensitiivsuse reaktsioonide tekkimisel oma osa etendada tervete ja suhteliselt nooremate uurimistaluste aktiivsem elustiil pahaloomuliste kasvajatega patsientidega võrreldes.

Kontrollitud uuringus Barretti söögitoru ja kõrgelt diferentseerunud düsplaasiga patsientidel võrreldi fotodünaamilist ravi PhotoBarr'i + omeprasooliga (PDT+OM) ainult omeprasooliga (OM). PDT+OM-i grupis raviti kokku 133 patsienti. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks olid fotosensitiivsuse reaktsioonid (69%-l patsientidest), söögitoru stenoos (40%-l), oksendamine (32%-l), mittekardiaalse päritoluga valu rindkeres (20%-l), pürekia (20%-l), düsfaagia (19%-l), kõhukinnisus

(13%-l), dehüdratsioon (12%-l) ja iiveldus (11%-l). Enamus nimetatud kõrvaltoimetest olid oma intensiivsusest kerged kuni mõõdukad.

b. Kõrvalnähtude tabuleeritud kokkuvõte

Täheldatud kõrvaltoimed on toodud tabelis 5 ja on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ning esinemissageduse alusel. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kokkuvõte porfimeernaatriumi kõrvalnähtudest.

<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Bronhiit, küüne seeninfektsioon, sinusiit, nahainfektsioon.
<i>Teadmata:</i>	Kopsupõletik
<u>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Basaalrakuline kartsinoom, lentiigo.
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Leukotsütoos.
<i>Teadmata:</i>	Aneemia
<u>Immuunsüsteemi häired</u>	
<i>Teadmata:</i>	Ülitundlikkus
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>	
<i>Väga sage:</i>	Dehüdratsioon*.
<i>Sage:</i>	Söögiisu vähenemine, elektrolüütide tasakaalu häired.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia.
<u>Psühhiaatrilised häired</u>	
<i>Sage:</i>	Ärevus, unetus.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Rahutus.
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
<i>Sage:</i>	Peavalu, paresteesia, maitsetundlikkuse häire.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Peapööritus, hüpesteesia, treemor.
<u>Silma kahjustused</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Silma ärritus, silma turse.
<i>Teadmata:</i>	Katarakt
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kurtus, kõrvade kumisemine, kõrvade kumisemise süvenemine.
<u>Südame häired</u>	
<i>Sage:</i>	Tahhükardia, valu rindkeres.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Stenokardia, kodade virvendus, kodade laperdus, ebamugavustunne rinnus.
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpertensioon, hemorraagia, kuumad hood, hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon.
<i>Teadmata:</i>	Embolism, süvaveenitromboos, flebiit
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	
<i>Sage:</i>	Pleuraefusioon, farüngiit, atelektas, düspnoe.
<i>Aeg-ajalt:</i>	Lämbumistunne, pingutusdüspnoe, veriköha, hüpoksia, ninakinnisus, aspiratsioonipneumoonia, produktiivne köha, hingamise depressioon, verepais hingamiselundkonnas, ähkimine.

<u>Seedetrakti häired</u>	
Väga sage:	Omandatud söögitoru stenoos*, oksendamine*, düsfaagia, kõhukinnisus, iiveldus*.
Sage:	Luksumine, odünofaagia, kõhulahtisus, düspepsia, söögitoru haavand, ülakõhuvalu*, kõhuvalu, veriokse, söögitoru valu, röhitised, veriroe, söögitoru häire, toidu regurgitatsioon, kõhu rigiidsus, söögitoruspasm, ösofagiit.
Aeg-ajalt:	Vedel väljaheide, haavandiline ösofagiit, ebamugavustunne kõhus, kõhu paisumine, alakõhuvalu, omandatud maolukuti stenoos, lõhenenud huuled, koliit, kõhupuhitus, gastriit, seedetrakti verejooks, halitoos, söögitoru verejooks, söögitoru perforatsioon.
Teadmata:	Trahheoösofageaalne fistul, seedeelundite nekroos
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	
Väga sage:	Fotosensitiivsusreaktsioon.
Sage:	Nahasügelus, lööve, õrn nahk, paikne nahavärvuse muutus, naha haavand, eksfoliativne dermatiit, kuiv nahk, milium, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, arm, naha hüperpigmentatsioon, nahakahjustus, nahasõlm, urtikaaria.
Aeg-ajalt:	Külm higi, dermatiit, ebanormaalne karvakasv, suurenenud tendents veritsuste tekkeks, keloidne haavand, öine higistamine, fotosensitiivne lööve, makulaarne lööve, kestendav lööve, kärn, armi valu, vitiliigo.
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u>	
Sage:	Seljavalu, jäsemevalu.
Aeg-ajalt:	Liigese kontraktuur, liigese liikuvuse ulatuse vähenemine, muskuloskeletaalne valu rindkeres, plantaarne fastsiit.
<u>Neerude ja kuseteede häired:</u>	
Aeg-ajalt:	Uriinipeetus.
<u>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</u>	
Aeg-ajalt:	Günekomastia.
<u>Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired</u>	
Aeg-ajalt:	Pigmentsünnimärk.
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	
Väga sage:	Püreksia.
Sage:	Kangestus, jõuetus.
Aeg-ajalt:	Kuumatunne, erüteem süstekohas, letargia, üldine halb enesetunne, perifeerne turse, valu, pastoosne turse, temperatuuri talumatus, nõrkus.
<u>Uuringud</u>	
Sage:	Kaalulangus, kehatemperatuuri tõus.
Aeg-ajalt:	Vere albumiinisalduse vähenemine, vere kloorisisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, hematokriti vähenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, hapnikuga küllastumuse vähenemine, üldvalgu vähenemine.
<u>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</u>	
Sage:	Valu pärast protseduuri, abrasioon.
Aeg-ajalt:	Vill, verejooks pärast protseduuri.

* vt lõik c.

c. Valitud kõrvalnähtude kirjeldus

Tõsistest kõrvaltoimetest loeti PhotoBarr'i PDT+OM grupis 44 (23,1%) raviga seotud olevat. Kõige sagedasemaks raviga seotud tõsiseks kõrvaltoimeks oli dehüdratsioon (4%), mida täheldati 5 patsiendil. Enamus kõrvaltoimeid olid seedetrakti häired (8% - 11 patsienti), täpsemalt iiveldus (3% - 4 patsienti), oksendamine (3% - 4 patsienti) ja ülakõhuvalu (2%-2 patsienti).

Enamus raviga seotud söögitoru stenoosidest (hõlmab söögitoru ahenemist ja söögitoru striktuuri) PhotoBarr'i PDT+OM grupis olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad (92%). Kõiki söögitoru striktuuri juhte peeti raviga seotuks, 1% juhtudest oli tegemist raske striktuuriga.

Esimese ravikuuri ajal täheldatud söögitoru striktuuride esinemissagedus oli 12%. Pärast teist ravikuuri tõusis striktuuride esinemissagedus 32%-ni, striktuure täheldati eelkõige piirkondades, kus teine ravipiirkond kattus esimesega. Kolm ravikuuri saanud patsientidel oli striktuuride esinemissagedus 10%. Enamusel juhtudest olid striktuurid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja nende kõrvaldamiseks piisas 1...2 söögitoru dilatatsiooni protseduurist. 8% juhtudest oli tegemist raske striktuuriga, mis nõudis korduvaid (6...>10) dilatatsiooni protseduure. Steroidid ei vähenda ega hoia ära söögitoru stenoosi teket.

4.9 Üleannustamine

PhotoBarr

PhotoBarr'i üleannustamise kohta puuduvad andmed. Soovitatav annus 2 mg/kg manustati ühe korra asemel kaks korda kahepäevaste intervallide tagant (10 patsienti) ja kolmel korral kahe nädala vältel (1 patsient) ilma märkimisväärsete kõrvaltoimeteta. Üleannustamise mõju fotosensitiivsuse kestusele ei ole teada. PhotoBarr'i üleannustamise korral ei tohi laserravi kasutada. Üleannustamise korral peavad patsiendid kaitsma 90 päeva vältel oma silmi ja nahka otsese päikesevalguse või ereda kunstliku valguse eest. Nimetatud ajavahemikul tuleb patsientidel testida residuaalset fotosensitiivsust (vt lõik 4.4). Porfimeernaatrium ei ole dialüüsitav.

Laservalgus

Mõnedel pindmise endobronhiaalse tuumoriga patsientidel on kasutatud valgusdoose, mis ületavad 2...3 korda soovitatavaid doose. Ühel patsiendil täheldati selle järgselt eluohtlikku düspnoed, samas kui teistel märkimisväärsed tüsistused puudusid. Valguse üledoseerimise korral võib eeldada sümptomite tugevnemist ja normaalsete kudede kahjustumist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: fotodünaamilise/kiiritusravi sensibilisaator, ATC-kood: L01XD01

Toimemehhanism

Porfimeernaatrium on porfüüriühikute segu, mis on kahe- kuni kaheksakaupa ahelatesse ühendatud. Porfimeernaatriumi tsütotoksiline toime sõltub valgusest ja hapnikust. Fotodünaamiline ravi PhotoBarr'iga on kaheetapiline protsess. Fotodünaamilise ravi esimeses etapis manustatakse intravenoosse süstena PhotoBarr'i. Ravimi kliirens enamikust kudedest toimub 40...72 tunni vältel, kuid tuumorikoes, nahas ja retikuloendoteliaalsüsteemi kuuluvates organites (näiteks maksas ja põrnas) püsib porfimeernaatrium pikemat aega. Teiseks ravietapiks on kahjustunud piirkonna valgustamine 630 nm laservalgusega. Ravi selektiivsus tuumorikoe ja düsplastilise koe suhtes võib osaliselt olla tingitud porfimeernaatriumi selektiivsest retentsioonist nimetatud kudedes, ent peamiselt tuleneb see siiski kahjustuskoldele suunatud valguse toimest. Rakukahjustus porfimeernaatriumiga läbi viidud fotodünaamilise ravi korral on intensiivistunud vabade radikaalide reaktsioonide tagajärg. Vabad radikaalid võivad tekkida seetõttu, et porfimeernaatrium neelab valgust, moodustades ergastusseisundis porfüriini. Spinni ülekanne porfimeernaatriumilt molekulaarsele hapnikule võib genereerida atomaarset hapnikku. Järgnevatel vabade radikaalide reaktsioonidel võivad moodustuda superoksiid ja hüdroksüülradikaalid. Tuumorirakkude surm võib tuleneda ka sekundaarsest isheemilisest nekroosist osaliselt tromboksaan A₂ poolt vahendatud veresoonte oklusiooni tagajärjel. Laserravi avaldab fotokeemilist, mitte termilist toimet. Mõne päeva pärast areneb nekrootiline reaktsioon ja sellega seotud põletikuline reaktsioon.

Kliiniline efektiivsus

Kontrollitud kliinilises uuringus võrreldi PhotoBarr'i PDT+OM (omeprasool) gruppi (n=183) ainult OM-i grupiga (n=70). Uuringusse lülitati üksnes Barretti söögitoruga patsiendid, kellel oli histoloogiliselt tõestatud kõrgelt diferentseerunud düsplaasia. Uuringusse ei lülitatud patsiente, kellel oli tegemist invasiivse söögitoruvähiga, kellel oli esinenud mõni pahaloomuline kasvaja (v.a muu nahavähk peale melanoomi) või kes olid eelnevalt saanud fotodünaamilist ravi söögitoru piirkonnas. Muudeks uuringusse mittelülitamise kriteeriumiteks oli teadaolev vastunäidustus omeprasoolraviks.

Fotodünaamilise ravi gruppi randomiseeritud patsiendid said PhotoBarr'i annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta 3...5 minutit vältava aeglase intarvenoosse süstena. Pärast PhotoBarr'i manustamist rakendati ühel või kahel korral laservalgusravi. Esimene laservalguse aplitseerimine toimus 40...50 tundi pärast PhotoBarr'i manustamist ja vajadusel teile aplitseerimine 96...120 tundi pärast manustamist. Omeprasooli manustamine (20 mg kaks korda ööpäevas) algas vähemalt 2 päeva enne PhotoBarr'i manustamist. Ainult OM-i gruppi randomiseeritud patsiendid said kogu uuringu vältel suukaudselt omeprasooli annuses 20 mg kaks korda ööpäevas.

Patsiente kontrolliti iga 3 kuu tagant, kuni 4 järjestikulist, iga kolme kuu tagant läbi viidud kontrollendoskoopial võetud biopsiat olid kõrgelt diferentseerunud düsplaasia suhtes negatiivsed. Seejärel kontrolliti patsiente kaks korda aastas, kuni viimane uuringusse lülitatud patsient oli pärast randomiseerimist käinud järelkontrollis vähemalt 24 kuu jooksul.

PhotoBarr'iga läbi viidud fotodünaamiline ravi osutus Barretti söögitoruga patsientidel kõrgelt diferentseerunud düsplaasia kõrvaldamisel tõhusaks. Viimasel hindamisel, mis toimus vähemalt 24 kuud väldanud jälgimisperioodi möödudes, leiti PhotoBarr'i PDT+OM grupis statistiliselt olulisel määral rohkem kõrgelt diferentseerunud düsplaasia täieliku ablatsiooniga patsiente (77%) kui ainult OM-i grupis (39%) [$p<0,0001$]. 52%-l patsientidest PDT+OM-i grupis täheldati normaalset sarvestunud lameepiteeli ja 59%-l puudus düsplaasia, samal ajal kui OM-i grupis olid vastavad näitajad 7% ja 14% ($p<0,0001$). Antud tulemused kinnitavad pärast 6-kuulist jälgimisperioodi saadud andmeid, milles kõrgelt diferentseerunud düsplaasia täielik ablatsioon leiti 72%-l patsientidest PhotoBarr'i PDT+OM grupis ja 31%-l patsientidest ainult OM-i grupis. 41%-l patsientidest täheldati normaalset sarvestunud lameepiteeli ja 49%-l puudus düsplaasia.

Kaks aastat väldanud minimaalse jälgimisperioodi lõpuks oli düsplaasia arenenud vähiks 13%-l ravikavatsusliku populatsiooni patsientidest PhotoBarr'i PDT+OM grupis võrrelduna 28%-ga ainult OM-i grupis. Patsientide osakaal, kellel arenes vähk, oli PhotoBarr'i PDT+OM grupis statistiliselt olulisel määral madalam kui ainult OM-i grupis ($p=0,0060$). Elulemuse kõverad näitasid, et jälgimisperioodi lõpuks oli PhotoBarr'i PDT+OM gruppi kuuluvatel patsientidel 83%-line võimalus mitte vähki haigestuda võrrelduna 53%-ga ainult OM-i grupis. Kahe raviviisi elulemuskõverate analüüsimisel logaritmilise järkude testiga selgus, et kaks kõverat erinevad ravikavatsuslikus populatsioonis statistiliselt olulisel määral ($p=0,0014$), mis viitab haiguse vähiks progresseerumise tunduvalt aeglasemale kulule PhotoBarr'i PDT+OM grupis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetiline uuring porfimeernaatriumile on läbi viidud 12 endobronhiaalse vähiga patsiendil ja 23 tervel katseisikul (11 meest ja 12 naist), kellele manustati porfimeernaatriumi aeglase intravenoosse süstena annuses 2 mg/kg kehakaalu kohta. Plasmaproove koguti süstimise järgselt kuni 56 päeva (patsiendid) või 36 päeva (vabatahtlikud).

Patsientidel oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) vahetult peale manustamist 79,6 µg/ml (variatsioonikoefitsient 61%, kõikumine 39...222 µg/ml), vabatahtlike C_{max} oli 40 µg/ml ja AUC_{inf} 2400 µg/h/ml.

Jaotumine

In vitro on porfimeernaatriumi seondumine inimese plasmavalkudega umbkaudu 90% ja plasmakontsentratsioonid vahemikus 20 µg/ml kuni 100 µg/ml, sõltumata ravimi kontsentratsioonist.

Eritumine

PhotoBarr eritub organismist aeglaselt, patsientide keskmine kogukehakiirens (CL_T) on 0,859 ml/h/kg kehakaalu kohta (variatsioonikoefitsient 53%).

PhotoBarr'i sisalduse vähenemine plasmas oli bieksponentsiaalne, lühikese jaotumisfaasi ja väga pika eliminatsioonifaasiga, mis algas umbes 24 tundi pärast manustamist. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg (t_{1/2}) patsientidel oli 21,5 päeva (variatsioonikoefitsient 26 %, kõikumine 264...672) ja vabatahtlikel 17 päeva.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksafunktsiooni puudulikkuse mõju porfimeernaatriumi ekspositsioonile ei ole uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Sugu ei mõjuta farmakokineetilisi parameetreid peale maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja (t_{max}), mis naistel on umbes 1,5 tundi ja meestel 0,17 tundi. Soovitatava fotoaktiivsiooni ajal 40...50 tundi pärast manustamist on porfimeernaatriumi farmakokineetiline profiil meestel ja naistel sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Standardsetes genotoksilisuse uuringutes ei osutunud porfimeernaatrium valguse puudumisel mutageenseks. Koos aktiveerimisega valguse toimetel oli porfimeernaatrium mõnedes *in vitro* uuringutes mutageenne.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei ole tõestanud porfimeernaatriumi ohutust raseduse ajal, sest ei ole kasutatud aktiveerimist valgusega. Prekliinilistes uuringutes on rottidel ja küülikutel täheldatud fetotoksilisust, kuid mitte teratogeensust, seda suuremate annuste (suuremad kui 4 mg/kg) ja sagedama manustamise korral (iga päev) kui kliinilises praktikas.

Prekliinilised uuringud näitavad, et porfimeernaatriumi koostisosad erituvad peamiselt väljaheitega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Soolhape (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pulber: 3 aastat.

Süstelahus: kasutada kohe (3 tunni jooksul).

Pärast lahustamist tuleb PhotoBarr kohe (3 tunni jooksul) valguse eest kaitstult ära kasutada. Temperatuuril 23 °C on süstelahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus tagatud 3 tunni jooksul.

Mikrobioloogilisest vaatenurgast tuleks süstelahust kasutada kohe. Kui süstelahust kohe ei kasutata, langeb vastutus säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutajale.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte kasutada pärast väliskarbil ja viaalil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal valguse eest kaitsmiseks väliskarbis.

Lahustatud ravimi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

75 mg pulbrit halli värvi butüülkummist korgiga klaasviaalis (I tüüpi klaas, maht 40 ml).

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erinõuded hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahustamine

PhotoBarr'i 75 mg viaal lahustatakse 31,8 ml 5%-lise glükoosi süstelahusega, mis annab porfimeernaatriumi süstelahuse lõppkontsentratsiooniks 2,5 mg/ml.

Teisi lahuseid ei tohi lahustamiseks kasutada. PhotoBarr'i ei tohi samas lahuses segada koos teiste ravimitega. Lahustage vajalik arv PhotoBarr viaale, et patsient saaks vajaliku annuse, 2 mg/kg kehakaalu kohta. Enamikul patsientidest (kehakaaluga kuni 75 kg) piisab kahest PhotoBarr'i 75 mg viaalist. Iga PhotoBarr'i 15 mg viaal katab täiendavalt 7,5 kg kehakaalu.

Mahapillamine ja hävitamine

PhotoBarr mahakukkunud jäägid tuleb ära puhkida niiske lapiga. Vältige kokkupuudet silmade ja nahaga, kuna valgusele eksponeerides võivad esineda fotosensitiivsed reaktsionid. Soovitav on kasutada kummikindaid ja silmade kaitset.

PhotoBarr on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Kasutamata jäänud ravim või ravimiga kokku puutunud materjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Juhuslik kokkupuude

PhotoBarr ei ole ei primaarne silmaärritaja ega primaarne nahaärritaja. PhotoBarr võib olla silma- ja/või nahaärritaja, kuna ereda valguse olemasolul esineb fotosensitiivsuse tekkimise võimalus. Ravimi valmistamise ja/või manustamise ajal on oluline vältida kokkupuudet silmade ja nahaga. Juhusliku üleannustamise korral tuleb ravimit saanud inimene hoida ereda valguse eest kaitstult.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 25. märts 2004

Müügi loa uuendamise kuupäev: 4. märts 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Selle toote kohta leiate põhjalikku teavet Euroopa Ravimiameti veebilehelt <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Prantsusmaa

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Müügiloa hoidja sätestab koos pädeva siseriikliku asutusega infopaketi üksikasjad, et tagada järgnev info tervishoiutöötajatele, kes kirjutavad välja või annavad patsientidele PhotoBarr'i:

- Väljakirjutamise juhend
- Väljakirjutamise slaidikomplekt
- Manustamise ja monitooringujuhis tervishoiutöötajale
- Patsiendi hoiatuskaart
- Juhised patsiendile

Infopakett peab sisaldama järgnevaid ~~võime~~elemente:

Väljakirjutamise juhend ja väljakirjutamise slaidikomplekt

- Hariduslikud materjalid on mõeldud arstile porfimeer-ravi kasu ja riskide suhte optimeerimiseks.
- Patsiente EI tohi ravida porfimeeriga, kui:
 - o neil on raske maksahaigus.
 - o neil on trahheo- või bronhoösofageaalne fistel.
 - o kui neil on kahtlus suurte veresoonte erosioonidele.
- Mõõduka maksahaigusega patsientide osas tuleb olla ettevaatlik
- Enne ravi alustamist
 - o Peab patsienti skriinima nahatüübi osas.
 - o Peavad patsiendid olema teadlikud porfimeeri pikast poolväärtusajast ja sellest, et ravim aktiveeritakse valguse poolt.
 - o Patsiendid peavad vältima kokkupuudet valgusega 60-90 päeva jooksul peale valgusteraapiat.
 - o Kõik patsiendid peavad teadma, et UV vastased vahendid ei ole efektiivsed porfimeeri aktiveeriva nähtava valguse blokeerimiseks.
 - o Patsiendid peavad olema teadlikud võimalikest riskifaktoritest (naha fototüüp ja maksakahjustus).
 - o Patsiente tuleb juhendada koheselt arsti poole pöörduma, kui porfimeer-ravi järgselt tekivad fotosensitiivsuse märgid/sümptomid.

Manustamise ja monitooringujuhis tervishoiutöötajale

- On oluline täpselt ja samm-sammult järgida porfimeeri lahustamise ja manustamise juhiseid.
- Oluline on kasutada korrektset valgusdoosi ja õigeid laseri sätteid.
- Kasutamata jäänud ravim või ravimiga kokku puutunud materjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.
- Tervishoiutöötajad peavad teadma kõrvaltoimeid, mis võivad tekkida ravi ajal või kohe peale ravi ning kuidas neid ravida.
- Patsiente tuleb hoiatada võimalikest pikaajalistest kõrvaltoimetest, eriti fotosensitiivsusest ja nende tekkimisel vajadusest pöörduda arsti poole.
- Registreerige patsiendi hoiatuskaardile nahatüüp ja süsti kuupäev.

Patsiendi hoiatuskaart

- Vajadus seda kaarti näidata igale raviarstile, kes puutub patsiendiga erialaselt kokku
- Et PhotoBarr
 - o Jääb teie kehasse 60-90 päevaks pärast süstimist.
 - o Aktiveeritakse nähtava valguse poolt.
 - o On suurenenud risk fotosensitiivsuse (valgustundlikkuse) tekkeks.
 - o Eksponeeritud nahapind muutub punaseks ja põhjustab enamasti ebamugavustunnet. Võimalikud on ka rasked fotosensitiivsuse juhud.
 - o Kommertsiaalselt müüdavad päevituskreemid ei ole efektiivsed nähtava valguse vastu.
 - o Fotosensitiivsuse reaktsiooni saab takistada ainult päikesevalgusega kokkupuute piiramisega 90 päeva jooksul pärast PhotoBarr süsti.
- Teile ei tohi PhotoBarr'i anda, kui teil on raske neeruhaigus (näiteks tsirroos).
- Teid peab skriinima nahatüübi osas.
- Koht kaardil, kuhu arst registreerib nahatüübi ja süsti kuupäeva.

Juhised patsiendile

- Lühike taustinformatsioon ja sissejuhatus Barretti söögitoru ja kõrgelt diferentseerunud düsplaasia kohta.
- Mis on fotodünaamiline ravi.
- Patsiendid peavad oma raskest maksahaigusest teavitama arsti **enne** ravi algust.
- Et PhotoBarr
 - o Jääb teie kehasse 60-90 päevaks pärast süstimist.
 - o Aktiveeritakse nähtava valguse poolt.
 - o On suurenenud risk fotosensitiivsuse (valgustundlikkuse) tekkeks.
 - o Eksponeeritud nahapind muutub punaseks ja põhjustab enamasti ebamugavustunnet. Võimalikud on ka rasked fotosensitiivsuse juhud.
 - o Kommertsiaalselt müüdavad päevituskreemid ei ole efektiivsed nähtava valguse vastu.
- Fotosensitiivsuse reaktsiooni saab takistada ainult päikesevalgusega kokkupuute piiramisega 90 päeva jooksul pärast PhotoBarr süsti.
- Oluline on, et patsiendid teavitavad arsti, kui nad puutuvad pärast PhotoBarr ravi kokku päikesevalgusega.
- Patsiendid peavad olema teadlikud mitmetest kõrvaltoimetest.

- **MUUD TINGIMUSED**

Riskiohjamisplaan

Müügiloa hoidja kohustub ellu viima ravimiohutusjärelvalvealaseid tegevusi, mida mis on kirjeldatud ravimiohutusjärelvalve plaanis ja kokku lepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskiohjamisplaani versioonis 2 ning kõigis CHMP poolt heaks kiidetud riskiohjamisplaani täiendustes.

Vastavalt CHMP juhtnööridele inimesel kasutatavate ravimite riskiohjamissüsteemide kohta, tuleb kaasajastatud riskiohjamisplaan esitada koos järgmise perioodilise ohutusaruandega (POA).

Lisaks sellele tuleb kaasajastatud riskiohjamisplaan esitada järgmistel juhtudel:

- Kui saadakse uusi andmeid, mis võivad mõjutada praegust ohutusspetsifikatsiooni, ravimiohutusjärelvalveplaani või riski minimeerimisega seotud tegevusi.
- 60 päeva jooksul pärast olulist ravimiohutuse (ravimiohutusjärelvalve või riski minimeerimise) alase tegevuse tähtaega.
- Euroopa Ravimiameti palvel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Väliskarp - 15 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PhotoBarr 15 mg pulber süstelahuse valmistamiseks
Porfimeernaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 15 mg porfimeernaatriumi. Pärast lahustamist sisaldab lahuse milliliiter 2,5 mg porfimeernaatriumi.

3. ABIAINED

Soolhape, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süstelahuse valmistamiseks.
1 viaal.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosseks manustamiseks.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida viaal valguse eest kaitsmiseks väliskarbis.
Pärast lahustamist hoida süstelahus valguse eest kaitstult ja kasutada 3 tunni jooksul.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/272/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**Viaal 15 mg - 7 ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

PhotoBarr 15 mg pulber süstelahuse valmistamiseks
Porfimeernaatrium
Intravenosseks manustamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

15 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Väliskarp – 75 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PhotoBarr 75 mg pulber süstelahuse valmistamiseks
Porfimeernaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 75 mg porfimeernaatriumi. Pärast lahustamist sisaldab lahuse milliliiter 2,5 mg porfimeernaatriumi.

3. ABIAINED

Soolhape, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber süstelahuse valmistamiseks.
1 viaal.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosseks manustamiseks.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida viaal valguse eest kaitsmiseks väliskarbis.
Pärast lahustamist hoida süstelahus valguse eest kaitstult ja kasutada kohe (3 tunni jooksul).

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/272/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**Viaal 75 mg - 40 ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

PhotoBarr 75 mg pulber süstelahuse valmistamiseks
Porfimeernaatrium
Intravenoosseks manustamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

75 mg

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

PhotoBarr 15 mg pulber süstelahuse valmistamiseks Porfimeernaatrium

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade

1. Mis ravim on PhotoBarr ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PhotoBarr'i kasutamist
3. Kuidas PhotoBarr'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PhotoBarr säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON PHOTOBARR JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

PhotoBarr on valguse poolt aktiveeritav ravim, mida kasutatakse fotodünaamilises ravis koos mittepõletava punase laservalgusega. Fotodünaamiline ravi tabab ja hävitab spetsiifiliselt ebanormaalseid rakke.

PhotoBarr'i kasutatakse kõrgelt diferentseerunud düsplaasia (atüüpiliste muutustega rakud, mis suurendavad vähi tekkeriski) eemaldamiseks Barretti söögitoruga patsientidel.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE PHOTOBARR'I KASUTAMIST

Ärge kasutage PhotoBarr'i

- kui olete allergiline (ülitundlik) porfimeernaatriumi või teiste porfüriinide või PhotoBarr'i mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6 "Mida PhotoBarr sisaldab")
- kui teil on porfüria
- kui teil on ebanormaalne ühendus (fistel) söögitoru ja hingamisteede vahel
- kui teil on söögitoru veenilaiendid või teiste suurte veresoonte erosioon
- kui teil on söögitoru haavandid
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga PhotoBarr

Võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb mõni alljärgnevaist:

- kui te kasutate mõnda muud ravimit (vt allpool)
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid
- kui teie perekonnas on esinenud katarrakti
- kui te olete üle 75 aasta vana
- kui teil on või on olnud mõni südame- või kopsuhaigus.

PhotoBarr'i ei tohi kasutada lastel vanuses alla 18 aasta andmete puudumise tõttu.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned ravimid, näiteks antibiootikumid või antidiabeetilised ravimid, võivad suurendada fotosensitiivsuse reaktsiooni riski.

Kasutamine koos toidu ja joogiga

Laservalgusravi põhjustab neelamishäireid (valu, iiveldust ja oksendamist). Seetõttu tuleb mõne päeva (üksikjuhtudel kuni 4 nädala) jooksul pärast protseduuri süüa vedelat toitu.

Kui söömine või joomine on väga tugevalt häiritud või kui esineb pikemaajast oksendamist, pöörduge arsti poole.

Rasedus ja imetamine

PhotoBarr'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 90 päeva jooksul pärast ravi PhotoBarr'iga kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamise ajal ei tohi PhotoBarr'i kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Fotodünaamilise ravi protseduuri läbi viimiseks võib olla vajalik rahustava toimega ravimi manustamine. Protseduuri jaoks sedatiivse toimega ravimite kasutamisel ei tohi vahetult pärast valgusravi juhtida autot või töötada masinatega.

3. KUIDAS PHOTOBARR'I KASUTADA

Kuidas toimub fotodünaamiline ravi?

Üks fotodünaamilise ravi kuur koosneb ühekordsest PhotoBarr'i manustamisest veeni ja ühe- või kahekordsest laservalguse apliteerimisest. Suurema ravivastuse saamiseks võib olla vajalik läbi teha kuni kolm fotodünaamilise ravi kuuri, millede vahel on vähemalt 90 päeva.

PhotoBarr'i süstimine: teile manustatakse üks PhotoBarr'i intravenoosne süst (2 mg kehakaalu kilogrammi kohta) 40...50 tundi enne laservalgusravi. 3...5 minuti jooksul manustatakse aeglaselt käsivarveveeni punakaspruun lahus.

Laservalgusravi: Arst suunab punase laservalguse (laservalgus ei ole põletava toimega) kahjustatud alale, kasutades endoskoopi (seade, mis võimaldab vaadata mõnede organite sisepinda). 96...120 tundi pärast PhotoBarr'i veenisest manustamist võidakse laservalgusravi korrata. Protseduuri ajal manustatakse teile ebamugavustunde vähendamiseks rahustava ja kohaliku tuimestava toimega ravimeid.

Kui laservalgusravi jääb saamata

Fotodünaamiliseks raviks on vajalik nii ravimi kui ka laservalguse koostoime. Kui te unustate kokkulepitud ajal laservalgusravi protseduurile minna, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Teie arst otsustab, kuidas sellisel juhul ravi jätkata.

Kuidas hoiduda fotosensitiivsuse reaktsioonist

Fotosensitiivsuse reaktsioonid on PhotoBarr'i väga sagedased kõrvaltoimed (neid esineb rohkem, kui 2-l kasutajal 3-st). Need on peamiselt päikesepõletuse-sarnased reaktsioonid, nagu eksponeeritud naha (tavaliselt nägu ja käed) kerge punetus. **90 päeva** jooksul peale PhotoBarr'i süstimist peate olema ettevaatlik ja vältima naha ja silmade eksponeerimist valgusele. Kui teil esineb probleeme maksaga, võib see periood olla pikem.

Kuna PhotoBarr aktiveeritakse valguse punase osa poolt, ei kaitse ultraviolettkiirgust tõkestavad kreemid fotosensitiivsete reaktsioonide eest.

Otsene päikesevalgus:

Enne PhotoBarr süsti saamiseks arsti juurde minekut veenduge, et teie kodus on olemas eredat päevalgust takistavad päikesevarjud ja kardinaad. Kui lahkute kodunt päeval ajal (iseegi pilvisel päeval või autoga sõites), peaksite tarvitusele võtma järgnevad ettevaatusabinõud:

- katke võimalikult suur osa kehast, kandes pikavarrukalisi särke, pikki pükse, sokke, jalanõusid, kindaid ja laia äärega peakatet
- kaitske silmad tumedate päikseprillidega
- ärge unustage seda riidetust ja päikseprille kaasa võtta arsti vastuvõtule, kuna te olete fotosensitiivne kohe peale süstimist.

Siseruumide valgus:

Vältige kokkupuudet ereda kunstliku valgustega, näiteks hambaarsti- või operatsioonitoa lambid, ilma kuplita pirnid vahetus läheduses, neonvalgus.

Naha ekspositsioon tavalisele toa valgusele on samas kasulik, sest ravimi jäägid inaktiveeritakse järkjärgult valguse toimel. Te ei pea kogu aeg olema pimendatud ruumis.

Fotosensitiivsuse nahatest

Umbes 90 päeva pärast PhotoBarr' süsti tuleb testida teie naha fotosensitiivsust. Selleks:

Lõigake paberikotti umbes 5 sentimeetriline auk, asetage see labakäele või küünarnukile (mitte näole).

Seadke see väike nahapiirkond 10 minutiks päikesevalguse mõjualasse.

Järgmisel päeval kontrollige, kas valguse käes olnud alal on tekkinud punetus, turse või villid.

- kui nimetatud nähte ei ole, võite järkjärgult oma normaalse toa valguse elurežiimi juurde tagasi pöörduda, piirates esialgu keskpäevase päikesevalguse käes viibimist.
- kui valguse käes olnud alal ilmneb mõni eelmainitud nähtudest, tuleb kaitsvaid meetmeid kasutada veel kahe nädala jooksul ja seejärel nahatesti korrata.

Samuti tuleb nahatesti korrata juhul, kui te lähete puhkama piirkonda, kus päikesekiirus on intensiivsem, seda eriti juhul, kui pärast PhotoBarr'i manustamist ei ole mõned kehapiirkonnad üldse päikesevalgusega kokku puutunud.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka PhotoBarr põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõik PhotoBarr'i saanud patsiendid on fotosensitiivsed (tundlikud valguse suhtes) ja peavad seetõttu hoiduma otsesest päikesevalgusest või eredast kunstlikust valgusest (vt ülalpool "Kuidas hoiduda fotosensitiivsuse reaktsioonist").

Pöörduge **kohe** arsti poole, kui

- märkate endal muutust silmanägemises. Pöörduge silmaarsti poole.
- kui te ei saa üldse neelata või oksendate korduvalt.

Kõrvaltoimed võivad esineda teatud sagedustega, mis on defineeritud järgnevalt:

Väga sage:	sagedamini, kui ühel kasutajal 10-st
Sage:	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 100-st
Aeg-ajalt:	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 1 000-st
Harv:	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 10 000-st
Väga harv:	harvemini, kui ühel kasutajal 10 000-st
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Väga sagedased kõrvaltoimed

- palavik
- fotosensitiivsuse reaktsioonid (vt lõik 3)

- oksendamine, iiveldus
- söögitoru ahenemine, valu põhjustavad neelamisraskused
- kõhukinnisus, vedelikukaotus.

Sagedased kõrvaltoimed

- seljavaalu, valu kätes ja jalgades, ravist tingitud valu
- peavalu, närvilisustunne, pakitsustunne, uneprobleemid
- jäikustunne kõhus, kõhuvalu, veriokse
- söögitoru häired, nagu haavandid, ärritus või pitsitus
- kõhulahtisus, tume pigine väljaheide, kurguvalu, luksumine, rõhitud
- vedelik hingamisteedes, valu rinnus, suur südame löögisagedus, hingeldus, palavikust tingitud külmavärinad, külmavärinad
- kaalukaotus, isukadu, väsimustunne, maitsetundlikkuse kadu
- nahahaavandid, lööve, sügelemine, nõgestõbi, nahavärvi muutus, kriimustused, armid, anomaalne kude, muhud nahal, väikesed naha tsüstid, kuiv ja habras nahk.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- hingamisraskused, hapnikutaseme langus, lämbumistunne, hingamisteede turse, vedelik hingamisteedes, hingeldamine füüsilise tegevuse ajal, vilistav hingamine, röga köhimine, vere köhimine, kinnine nina
- kopsuinfektsioon, sinusiit
- valu rinnus või südameatakk, kõrge või madal vererõhk, ebamugavustunne rinnus
- anomaalsused veretestides, kaasaarvatud valgevereliblede taseme tõus, madalad kaaliumi tasemed
- veritsus, verekaotus, muljumishaavade (sinikate) kerge teke
- rindade tekkimine meestel, urineerimisraskused, kuumatalumatus, külm higi, öine higistamine, nõrkustunne, halb enesetunne
- üldine turse, üldine valu, rinnapiirkonna lihase-skeleti valu, liigese jäikus, põletik kandades
- värinad, rahutus, pearinglus, tundetuse, punastamistunne, nõrkustunne, halb enesetunne
- kuulmiskadu, undamine kõrvus, silmaturse, silmavalu
- lööve, süstekoha punetus, küünte seeninfektsioon, nahainfektsioon, villid, nahasügelus, liigliha arm, armi valu, kärntõbi, sünnimärkide teke, anomaalne karvakasv.

Teadmata sagedusega kõrvalnähud

- kopsuinfektsioon
- langenud punaliblede arv veres
- katarakt
- haiguskolle soolestikus, tavatu ava hingetoru ja söögitoru vahel
- allergiline reaktsioon
- verehüübed veresoontes, arterite blokeerumine, veenipõletik

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS PHOTOBARR SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage PhotoBarr'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida vial valguse eest kaitsmiseks väliskarbis.

Pärast lahustamist tuleb PhotoBarr kohe (3 tunni jooksul) valguse eest kaitstult ära kasutada. Temperatuuril 23 °C on süstelahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus tagatud 3 tunni jooksul. Mikrobioloogilisest vaatenurgast tuleks süstelahust kasutada kohe. Kui süstelahust kohe ei kasutata, langeb vastutus säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutajale.

6. LISAINFO

Mida PhotoBarr sisaldab

- Toimeaine on porfimeernaatrium. Iga viaal sisaldab 15 mg porfimeernaatriumi. Pärast lahustamist sisaldab lahuse milliliiter 2,5 mg porfimeernaatriumi.
- Abiained on soolhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas PhotoBarr välja näeb ja pakendi sisu

Porfimeernaatrium on punakaspruun pulber süstelahuse valmistamiseks. Ühekordseks kasutamiseks mõeldud pakend, kus on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

PhotoBarr 75 mg pulber süstelahuse valmistamiseks Porfimeernaatrium

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade

1. Mis ravim on PhotoBarr ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PhotoBarr'i kasutamist
3. Kuidas PhotoBarr'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PhotoBarr säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON PHOTOBARR JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

PhotoBarr on valguse poolt aktiveeritav ravim, mida kasutatakse fotodünaamilises ravis koos mittepõletava punase laservalgusega. Fotodünaamiline ravi tabab ja hävitab spetsiifiliselt ebanormaalseid rakke.

PhotoBarr'i kasutatakse kõrgelt diferentseerunud düsplaasia (atüüpiliste muutustega rakud, mis suurendavad vähi tekkeriski) eemaldamiseks Barretti söögitoruga patsientidel.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE PHOTOBARR'I KASUTAMIST

Ärge kasutage PhotoBarr'i

- kui olete allergiline (ülitundlik) porfimeernaatriumi või teiste porfüriinide või PhotoBarr'i mõne koostisosa suhtes
- kui teil on porfüüria
- kui teil on ebanormaalne ühendus (fistel) söögitoru ja hingamisteede vahel
- kui teil on söögitoru veenilaiendid või teiste suurte veresoonte erosioon
- kui teil on söögitoru haavandid
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga PhotoBarr

Võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb mõni alljärgnevaist:

- kui te kasutate mõnda muud ravimit
- kui teil on maksa- või neeruprobleemid
- kui teie perekonnas on esinenud katarrakti
- kui te olete üle 75 aasta vana
- kui teil on või on olnud mõni südame- või kopsuhaigus.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned ravimid, näiteks antibiootikumid või diabeetilised ravimid, võivad suurendada fotosensitiivsuse reaktsiooni riski.

Kasutamine koos toidu ja joogiga

Laservalgusravi põhjustab neelamishäireid (valu, iiveldust ja oksendamist). Seetõttu tuleb mõne päeva (üksikjuhtudel kuni 4 nädala) jooksul pärast protseduuri süüa vedelat toitu.

Kui söömine või joomine on väga tugevalt häiritud või kui esineb pikemaajast oksendamist, pöörduge arsti poole.

Rasedus ja imetamine

PhotoBarr'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 90 päeva jooksul pärast ravi PhotoBarr'iga kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamise ajal ei tohi PhotoBarr'i kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Fotodünaamilise ravi protseduuri läbi viimiseks võib olla vajalik rahustava toimega ravimi manustamine. Protseduuri jaoks sedatiivse toimega ravimite kasutamisel ei tohi vahetult pärast valgusravi juhtida autot või töötada masinatega.

3. KUIDAS PHOTOBARR'I KASUTADA

Kuidas toimub fotodünaamiline ravi?

Üks fotodünaamilise ravi kuur koosneb ühekordsest PhotoBarr'i manustamisest veeni ja ühe- või kahekordsest laservalguse apliteerimisest. Suurema ravivastuse saamiseks võib olla vajalik läbi teha kuni kolm fotodünaamilise ravi kuuri, millede vahel on vähemalt 90 päeva.

PhotoBarr'i süstimine: teile manustatakse üks PhotoBarr'i intravenoosne süst (2 mg kehakaalu kilogrammi kohta) 40...50 tundi enne laservalgusravi. 3...5 minuti jooksul manustatakse aeglaselt käsivarreveeni punakaspruun lahus.

Laservalgusravi: Arst suunab punase laservalguse (laservalgus ei ole põletava toimega) kahjustatud alale, kasutades endoskoopi (seade, mis võimaldab vaadata mõnede organite sisepinda). 96...120 tundi pärast PhotoBarr'i veenisisest manustamist võidakse laservalgusravi korrata. Protseduuri ajal manustatakse teile ebamugavustunde vähendamiseks rahustava ja kohaliku tuimestava toimega ravimeid.

Kui laservalgusravi jääb saamata

Fotodünaamiliseks raviks on vajalik nii ravimi kui ka laservalguse koostoime. Kui te unustate kokkulepitud ajal laservalgusravi protseduurile minna, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Teie arst otsustab, kuidas sellisel juhul ravi jätkata.

Kuidas hoiduda fotosensitiivsusreaktsioonist

Fotosensitiivsusreaktsioonid on PhotoBarr'i väga sagedased kõrvaltoimed (neid esineb rohkem, kui 2-l kasutajal 3-st). Need on peamiselt päikesepõletuse-sarnased reaktsioonid, nagu eksponeeritud naha (tavaliselt nägu ja käed) kerge punetus. **90 päeva** jooksul peale PhotoBarr'i süstimist peate olema ettevaatlik ja vältima naha ja silmade eksponeerimist valgusele. Kui teil esineb probleeme maksaga, võib see periood olla pikem.

Kuna PhotoBarr aktiveeritakse valguse punase osa poolt, ei kaitse ultraviolettkiirgust tõkestavad kreemid fotosensitiivsete reaktsioonide eest.

Otsene päikesevalgus:

Enne PhotoBarr süsti saamiseks arsti juurde minekut veenduge, et teie kodus on olemas eredat päevavalgust takistavad päikesevarjud ja kardinaad. Kui lahkute kodunt päevasel ajal (isegi pilvisel päeval või autoga sõites), peaksite tarvitusele võtma järgnevad ettevaatusabinõud:

- katke võimalikult suur osa kehast, kandes pikavarrukalisi särke, pikki pükse, sokke, jalanõusid, kindaid ja laia äärega peakatet
- kaitske silmad tumedate päikseprillidega
- ärge unustage seda riidetust ja päikseprille kaasa võtta arsti vastuvõtule, kuna te olete fotosensitiivne kohe peale süstimist.

Siseruumide valgus:

Vältige kokkupuudet ereda kunstliku valgustega, näiteks hambaarsti- või operatsioonitoa lambid, ilma kuplita pirnid vahetus läheduses, neonvalgus.

Naha ekspositsioon tavalisele toa valgusele on samas kasulik, sest ravimi jäägid inaktiveeritakse järkjärgult valguse toimel. Te ei pea kogu aeg olema pimendatud ruumis.

Fotosensitiivsuse nahatest

Umbes 90 päeva pärast PhotoBarr' süsti tuleb testida teie naha fotosensitiivsust. Selleks:

Lõigake paberikotti umbes 5 sentimeetriline auk, asetage see labakäele või küünarnukile (mitte näole).

Seadke see väike nahapiirkond 10 minutiks päikesevalguse mõju alla.

Järgmisel päeval kontrollige, kas valguse käes olnud alal on tekkinud punetus, turse või villid.

- kui nimetatud nähte ei ole, võite järkjärgult oma normaalse toavälise elurežiimi juurde tagasi pöörduda, piirates esialgu keskpäevase päikesevalguse käes viibimist.
- kui valguse käes olnud alal ilmneb mõni eelmainitud nähtudest, tuleb kaitsvaid meetmeid kasutada veel kahe nädala jooksul ja seejärel nahatesti korrata.

Samuti tuleb nahatesti korrata juhul, kui te lähete puhkama piirkonda, kus päikesekiirgus on intensiivsem, seda eriti juhul, kui pärast PhotoBarr'i manustamist ei ole mõned kehapiirkonnad üldse päikesevalgusega kokku puutunud.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka PhotoBarr põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõik PhotoBarr'i saanud patsiendid on fotosensitiivsed (tundlikud valguse suhtes) ja peavad seetõttu hoiduma otsesest päikesevalgusest või eredast kunstlikust valgusest (vt ülalpool "*Kuidas hoiduda fotosensitiivsuse reaktsioonist*").

Pöörduge **koheselt** arsti poole, kui

- märkate endal muutust silmanägemises. Pöörduge silmaarsti poole.
- kui te ei saa üldse neelata või oksendate korduvalt.

Kõrvaltoimed võivad esineda teatud sagedustega, mis on defineeritud järgnevalt:

Väga sage:	sagedamini, kui ühel kasutajal 10-st
Sage:	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 100-st
Aeg-ajalt:	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 1 000-st
Harv:	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 10 000-st
Väga harv:	harvemini, kui ühel kasutajal 10 000-st
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Väga sagedased kõrvaltoimed

- palavik
- fotosensitiivsusreaktsioonid (vt lõik 3)
- oksendamine, iiveldus
- söögitoru ahenemine, valu põhjustavad neelamisraskused
- kõhukinnisus, vedelikukaotus.

Sagedased kõrvaltoimed

- seljavalu, valu kätes ja jalgades, ravist tingitud valu
- peavalu, närvilisustunne, pakitsustunne, uneprobleemid
- jäikustunne kõhus, kõhuvalu, veriokse
- söögitoru häired, nagu haavandid, ärritus või pitsitus
- kõhulahtisus, tume pigine väljaheide, kurguvalu, luksumine, rõhitud
- vedelik hingamisteedes, valu rinnus, suur südame löögisagedus, hingeldus, palavikust tingitud külmavärinad, külmavärinad
- kaalukaotus, isukaadu, väsimustunne, maitsetundlikkuse kadu
- nahahaavandid, lööve, sügelemine, nõgestõbi, nahavärvi muutus, kriimustused, armid, anomaalne kude, muhud nahal, väikesed naha tsüstid, kuiv ja habras nahk.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- hingamisraskused, hapnikutaseme langus, lämbumistunne, hingamisteede turse, vedelik hingamisteedes, hingeldamine füüsilise tegevuse ajal, vilistav hingamine, röga köhimine, vere köhimine, kinnine nina
- kopsuinfektsioon, sinusiit
- valu rinnus või südameatakk, kõrge või madal vererõhk, ebamugavustunne rinnus
- anomaalsused veretestides, kaasaarvatud valgevereliblede taseme tõus, madalad kaaliumi tasemed
- veritsus, verekaotus, muljumishaavade (simikate) kerge teke
- rindade tekkimine meestel, urineerimisraskused, kuumatalumatus, külm higi, öine higistamine, nõrkustunne, halb enesetunne
- üldine turse, üldine valu, rinnapiirkonna lihas-skeleti valu, liigese jäikus, põletik kandades
- värinad, rahutus, pearinglus, tundedus, punastamistunne, nõrkustunne, halb enesetunne
- kuulmiskadu, undamine kõrvus, silmaturse, silmavalu
- lööve, süstekoha punetus, küünte seeninfektsioon, nahainfektsioon, villid, nahasügelus, liigliha arm, armi valu, käntõbi, sünnimärkide teke, anomaalne karvakasv.

Teadmata sagedusega kõrvalnähud

- kopsuinfektsioon
- langenud punaliblede arv veres
- katarakt
- haiguskolle soolestikus, tavatu ava hingetoru ja söögitoru vahel
- allergiline reaktsioon
- verehüübed veresoontes, arterite blokeerumine, veenipõletik

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS PHOTOBARR SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage PhotoBarr'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida viaal valguse eest kaitsmiseks väliskarbis.

Pärast lahustamist tuleb PhotoBarr kohe (3 tunni jooksul) valguse eest kaitstult ära kasutada.
Temperatuuril 23 °C on süstelahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus tagatud 3 tunni jooksul.
Mikrobioloogilisest vaatenurgast tuleks süstelahust kasutada kohe. Kui süstelahust kohe ei kasutata, langeb vastutus säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutajale.

6. LISAINFO

Mida PhotoBarr sisaldab

- Toimeaine on porfimeernaatrium. Iga viaal sisaldab 75 mg porfimeernaatriumi. Pärast lahustamist sisaldab lahuse milliliiter 2,5 mg porfimeernaatriumi.
- Abiained on soolhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas PhotoBarr välja näeb ja pakendi sisu

Porfimeernaatrium on punakaspruun pulber süstelahuse valmistamiseks.
Ühekordseks kasutamiseks mõeldud pakend, kus on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.