

Vaistinis preparatas neįregistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PhotoBarr 15 mg milteliai injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 15 mg porfimerio natrio druskos. Miltelius ištirpinus, kiekviename tirpalo ml yra 2,5 mg porfimerio natrio druskos.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Nuo tamsiai raudono iki rausvai rudo atspalvio liofilizuoti milteliai ar plytelė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Fotodinaminė terapija (FDT), naudojant PhotoBarr, indikuojama didelio laipsnio displazijos pašalinimui pacientams, kuriems nustatyta Barrett'o stemplės displazija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Fotodinaminę terapiją, naudojant PhotoBarr, turi atlikti arba prižiūrėti tik gydytojas, turintis patirtį lazerinės endoskopijos procedūrose. Šį vaistinį preparatą galima skirti tik tuomet, kai yra tiesiogiai prieinami priemonės ir personalas, turintis anafilaksijos nustatymo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama PhotoBarr dozė – 2 mg/kg kūno svorio.

Paruošto PhotoBarr tirpalo (ml) = $\frac{\text{paciento kūno svoris (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{paciento kūno svoris}$

Paruoštas PhotoBarr tirpalas yra tamsiai raudonas arba rausvai rudas, nepermatomas.

Galima vartoti tik tokį tirpalą, kuriame nėra dalelių ir matomų gedimo požymių.

Fotodinaminė terapija, naudojant PhotoBarr, yra dviejų etapų procesas, kuriam reikalingas pastarasis medicininis preparatas ir šviesa. Vienas FDT kursas – viena injekcija ir viena arba dvi šviesos aplikacijos.

Išsilaikančios didelio laipsnio displazijos atveju gali būti taikomi papildomi gydymo kursai (daugiausiai trys, tarp kurių būtina daryti mažiausiai 90 parų pertrauką), kad padidėtų atsako dažnis. Tai reikia palyginti su striktūros formavimosi dažnio padidėjumu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Ligos progresavimas iki vėžio buvo susijęs su paskirtų fotodinaminės terapijos kursų skaičiumi. Pacientams, kuriems buvo paskirtas tik vienas fotodinaminės terapijos kursas, ligos progresavimo iki vėžio rizika buvo didesnė nei tiems pacientams, kuriems buvo paskirti du ar trys fotodinaminės terapijos kursai (atitinkamai 50%, 39% ir 11%).

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato tirpinimo prieš vartojimą instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

Gydytojas turi būti atitinkamai kvalifikuotas, kad galėtų taikyti šią terapiją. Pirmasis FTD etapas – lėta intraveninė PhotoBarr injekcija. Antrasis etapas – švitinimas lazerio šviesa, praėjus 40–50 valandų po PhotoBarr injekcijos. Praėjus 96–120 valandų po preparato suleidimo, pacientui gali būti atlikta antra lazerio šviesos aplikacija.

PhotoBarr turi būti skiriamas kaip vienkartinė lėta, nuo 3 iki 5 minučių trukmės intraveninė injekcija. Jei preparatas netyčia suleidžiamas ne į veną, o į greta esančius audinius, galimas aplinkinių audinių pažeidimas. Taigi, reikia stengtis to išvengti. Jei tokia komplikacija įvyksta, ši sritis turi būti saugojama nuo šviesos mažiausiai 90 dienų. Nenustatyta, kad kitų medžiagų suleidimas į šią vietą duotų naudos.

Praėjus maždaug 40–50 valandų po PhotoBarr suleidimo, šviesa turi būti teikiama per lankstų optinį difuzorių, pravestą per centruojančio baliono centrinį kanalą. Lankstaus optinio/balioninio difuzoriaus kombinacijos pasirinkimas priklausys nuo gydomos stemplės dalies ilgio (1 lentelė).

1 lentelė. Lankstaus optinio difuzoriaus/baliono kombinacija^a

Gydomos Barrett'o gleivinės ilgis (cm)	Lankstaus optinio difuzoriaus dydis (cm)	Baliono lango dydis (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kai tik įmanoma, gydymui pasirinktas Barrett'o stemplės segmentas turėtų apimti ir keletą milimetrų normalaus audinio proksimaliniame ir distaliniame jo galuose.

Šviesos dozės

Fotoaktyvacija yra valdoma nustatant bendrą šviesos dozę. Siekiama eksponuoti ir veikti visą didelio laipsnio displazijos plotą per visą Barrett'o stemplės displazijos ilgį. Skiriama šviesos dozė bus 130 J/cm (džaulių/cm) difuzoriaus ilgio, naudojant centruojantį balioną. Remiantis ikiklinikiniais tyrimais, priimtinas šviesos intensyvumas baliono/difuzoriaus kombinacijai svyruoja nuo 175 iki 270 mW/cm difuzoriaus centimetrai.

Kad apskaičiuoti šviesos dozę, ši specifinė šviesos dozimetrijos lygtis taikoma visiems lankstiems optiniams difuzoriams:

$$\text{Šviesos dozė (J/cm)} = \frac{\text{difuzoriaus energijos atidavimas (W)} \times \text{poveikio laikas (sek.)}}{\text{difuzoriaus ilgis (cm)}}$$

Antroje lentelėje pateikiami nurodymai, kurių reikia laikytis, kad reikiamą dozę būtų galima aplikuoti per trumpiausią laiką (šviesos intensyvumas 270 mW/cm). Taip pat galimas kitas pasirinkimas (šviesos intensyvumas 200 mW/cm), kai reikia naudoti lazerius, kurių bendras pajėgumas neviršija 2,5 W.

2 lentelė. Lanksčios optikos energijos atidavimai ir poveikio laikai, reikalingi teikti 130 J/cm difuzoriaus ilgio, naudojant centruojantį balioną

Baliono lango ilgis (cm)	Difuzoriaus ilgis (cm)	Šviesos intensyvumas (cm)	Reikalingas difuzoriaus energijos atidavimas ^a (W)	Poveikio laikas (sek)	Poveikio laikas (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 Išmatuota panardinant difuzorių į kiuvetę energijos matuoklyje ir lėtai didinant lazerio jėgą. Pastaba: iš lazerio reikės ne daugiau nei 1,5 karto reikalingo difuzoriaus energijos atidavimo. Jei reikia daugiau, sistemą reikės tikrinti.

Trumpi ($\leq 2,5$ cm) lankstūs optiniai difuzoriai naudojami paveikti mazgeliams 50 J/cm difuzoriaus ilgiu prieš tikrąjį balioninį gydymą, kai lazerio šviesa panaudojama pirmą kartą, ar praleistų sričių paveikimui po pirmojo švitinimo lazerio šviesa. Šiam tikslui lankstus optinis difuzorius naudojamas be baliono, šviesos intensyvumas turi būti 400 mW/cm. Trečioje lentelėje pateikiami lanksčios optikos energijos atidavimo ir poveikio laikai, kai naudojamos šviesos intensyvumas 400 mW/cm.

3 lentelė. Trumpi lankstūs optiniai difuzoriai naudojami be centruojančio baliono, kad teikti 50 J/cm difuzoriaus ilgį, kai šviesos intensyvumas 400 mW/cm

Difuzoriaus ilgis (cm)	Reikalingas difuzoriaus energijos atidavimas ^a (W)	Poveikio laikas (sek.)	Poveikio laikas (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 Išmatuota panardinant difuzorių į kiuvetę energijos matuoklyje ir lėtai didinant lazerio jėgą. Pastaba: iš lazerio reikės ne daugiau nei 1,5 karto reikalingo difuzoriaus energijos atidavimo. Jei reikia daugiau, sistemą reikės tikrinti.

Pirmoji šviesos aplikacija

Pirmame švitinimo etape veikiama ne daugiau kaip 7 cm Barrett'o gleivinės, naudojant atitinkamo dydžio centruojantį balioną ir lankstų optinį difuzorių (1 lentelė). Jeigu įmanoma, pirmojo švitinimo metu reikės apimti visus didelio laipsnio displazijos plotus. Be to, jeigu įmanoma, pirmosios šviesos aplikacijos metu reikia veikti pasirinktą Barrett'o stemplės displazijos segmentą, kartu apimant keletą milimetrų sveikų audinių proksimaliniame bei distaliniame jo galuose. Mazgeliai prieš gydymą turi būti veikiami 50 J/cm difuzoriaus ilgio šviesos dozėmis, naudojant trumpą ($\leq 2,5$ cm) lankstų optinį difuzorių, kuris laikomas tiesiai prieš mazgelius; po to, kaip anksčiau buvo minėta, panaudojamas standartinis balionas.

Pakartotina šviesos aplikacija

Antroji lazerio šviesos aplikacija gali būti taikoma „praleistiems“ švitinto segmento plotams (t.y., gleivinės plotams, kuriuose atsakas nebuvo pakankamas). Naudojamas trumpas $\leq 2,5$ cm, lankstus optinis difuzorius, šviesos dozė - 50 J/cm difuzoriaus ilgio (žr. 3 lentelę). Gydymo režimas apibendrinamas 4 lentelėje. Pacientams, kurių displazijos apimto stemplės segmento ilgis yra daugiau negu 7 cm, mažiausiai po 90 dienų turėtų būti taikomas antrasis fotodinaminės terapijos kursas, kad gydyti pirmojo etapo metu nepaveiktą Barrett'o epitelį.

4 lentelė. Didelio laipsnio Barrett'o stemplės displazija, apimanti ≤ 7 cm stemplės ilgio

Procedūra	Tyrimo diena	Šviesos tiekimo priemonė	Gydymo tikslas
PhotoBarr injekcija	1 diena	Netaikoma	Fotosensibilizatoriaus panaudojimas
Lazerio šviesos aplikacija	3 diena ^a	3, 5 arba 7 cm balionas (130 J/cm)	Fotoaktyvacija
Lazerio šviesos aplikacija	5 diena	Trumpas ($\leq 2,5$ cm) lankstus optinis difuzorius (50 J/cm)	Tik „nepalietų“ plotų gydymas

^a Pavieniams mazgeliams, prieš balioninį švitinimą, bus taikomas pradinis 50 J/cm švitinimas (panaudojant trumpą difuzorių).

Praėjus mažiausiai 90 dienų po pirminės terapijos, pacientams gali būti taikomas antras fotodinaminės terapijos kursas. Iki 3 fotodinaminės terapijos kursų gali būti taikoma anksčiau gydytiems

segmentams, kuriuose vis dar stebima didelio laipsnio displazija (intervalas tarp injekcijų turi būti mažiausiai 90 dienų), arba naujiems segmentams, jei pradinis displazijos apimto segmento ilgis buvo >7 cm. Tiek liekamieji, tiek priediniai segmentai gali būti gydomi tos pačios (tų pačių) šviesos aplikacijos (aplikacijų) metu, jeigu bendras segmento, gydomo baliono / difuzoriaus kombinacija, ilgis yra ne daugiau kaip 7 cm. Jei anksčiau gydytas stemplės segmentas yra nepakankamai išgydytas ir (arba) biopsijos histologinio tyrimo rezultatai yra abejotini, tolesnis fotodinaminės terapijos kursas gali būti papildomai uždeliamas dar 1-2 mėnesiams.

Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas tiksliai PhotoBarr ir (arba) šviesos dozavimui, nes netiksliai apskaičiavus vieno iš jų dozes, gydymas gali būti nepakankamai efektyvus arba gali pasireikšti kenksmingas jo poveikis pacientui. Fotodinaminę terapiją, panaudojant PhotoBarr, gali taikyti tik tie gydytojai, kurie specializavosi endoskopiniame fotodinaminės terapijos taikyme ir kurių įranga tinkamai parengta procedūrai.

Specialių grupių pacientai

Vaikai

PhotoBarr nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Senyvi (≥ 65 metų) pacientai

Dozės priklausomai nuo amžiaus keisti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimo įtaka porfimerio natrio druskos ekspozicijai netirta (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka porfimerio natrio druskos ekspozicijai netirta (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems porifiriniams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Porfirija.

Sunkus inkstų ir (arba) kepenų pažeidimas.

Stemplės arba skrandžio venų varikozės ar didesnio nei 1 cm skersmens stemplės opos.

Stemplinė trachėjos ar bronchų fistulė.

Įtariama stambiųjų kraujagyslių erozija, dėl masyvaus, potencialiai mirtino kraujavimo rizikos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fotodinaminės terapijos, panaudojant PhotoBarr, veiksmingumas ir ypatingai saugumas nebuvo nustatytas pacientams, turintiems kontraindikacijų ezofagektomijai, arba tiems, kurie buvo netinkami ezofagektomijai. Fotodinaminės PhotoBarr terapijos poveikis buvo tiriamas išskirtinai tiems pacientams, kurie nebuvo sunkios sveikatos būklės, t.y., nesiskundė staziniu širdies nepakankamumu arba sunkiais kvėpavimo sistemos pažeidimais, galinčiais sumažinti paciento tinkamumą chirurginėms procedūroms.

Atliekant klinikinius tyrimus, fotodinaminė PhotoBarr terapija buvo taikoma tik pacientams, kuriems anksčiau nebuvo atlikta didelio laipsnio displazijos šalinimo terapija. PhotoBarr fotodinaminės terapijos saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems kitokia lokali gleivinės šalinimo terapija buvo neveiksminga, netirtas.

Senyvi žmonės

Vyresniems nei 75 metų pacientams gali būti padidėjusi kvėpavimo sistemos sutrikimų, tokių kaip eksudacinis pleuritas ar dusulys, rizika.

Plaučių arba širdies sutrikimai

Pacientai, sergantys ar sirgę širdies ar kvėpavimo sistemos ligomis, turi būti gydomi atsargiai. Šiems pacientams yra padidėjusi širdies ir kvėpavimo sistemos sutrikimų rizika, tokių kaip širdies ritmo sutrikimai, krūtinės angina, dusulys, kosulys, eksudacinis pleuritas, faringitas, atelektazė ir dehidratacija. (žr. 4.8 skyrių).

Jautrumas šviesai

Visi pacientai, kuriems skiriamas PhotoBarr, bus jautrūs šviesai ir turės imtis atsargumo priemonių, kad jų oda bei akys išvengtų tiesioginės saulės šviesos ar ryškios patalpų šviesos (tyrimo lempų, įskaitant stomatologines lempas, operacines patalpos lempas, arti esančių ir gaubto neturinčių elektros lempučių, neoninės šviesos ir pan.) mažiausiai 90 dienų po gydymo, nes kai kurie pacientai išlieka jautrūs šviesai iki 90 dienų ir ilgiau. Šiuo laikotarpiu pacientai turi nešioti tamsius akinius nuo saulės, kurie vidutiniškai praleidžia < 4% aplinkos šviesos. Jautrumą šviesai lemia liekamosios fotoaktyviosios medžiagos, esančios visoje odoje. Tačiau odos atidengimas įprastinei patalpos šviesai yra naudingas, nes likusieji vaistai bus palaipsniui inaktyvuojami dėl fotoišblukimo reakcijos. Todėl šiuo periodu pacientai neturėtų likti užtamsintoje patalpoje; jie turėtų būti skatinami atidengti savo odą įprastinei patalpos šviesai. Skirtingų kūno dalių jautrumas šviesai skirsis priklausomai nuo ankstesnio šviesos poveikio masto. Prieš atidengdamas bet kurį odos plotą tiesioginei saulės ar ryškiai patalpos šviesai, pacientas turės jį patikrinti dėl liekamojo jautrumo šviesai. Nedidelį odos plotelį reikės atidengti šviesai 10 minučių. Odos sritys aplink akis gali būti jautresnės, todėl yra nerekomenduojama naudoti veido jautrumui tikrinti. Jei per 24 valandas nepasireišk jokia šviesos jautrumo reakcija (eritema, edema, pūslės), pacientas galės palaipsniui sugrįžti prie normalios veiklos lauke, pradžioje atsargiai pratindamasis ir pamažu ilgindamas buvimo laukę laiką. Jei atliekant testą įvyks tam tikra jautrumo šviesai reakcija, pacientas turės atsargiai testą pratinimasi dar 2 savaites, prieš pakartojant testą. Jei pacientai keliaus į kitą geografinę juostą, kur saulės šviesa intensyvesnė, jie turės pakartotinai atlikti jautrumo šviesai testą. Įprastiniai UV (ultravioletinių spindulių) filtrai neapsaugo nuo fotosensityvių reakcijų, nes jautrumas šviesai yra sąlygotas matomos šviesos.

Kepenų funkcijos sutrikimai

Vaistinio preparato saugumo ir farmakokinetikos duomenų pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra. Remiantis įrodymais, kad fotoaktyvi medžiaga eliminuojama daugiausiai per kepenis (tulžį), manoma, kad esant bet kurio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimui, gali sustiprėti fototoksinės reakcijos bei pailgėti jautrumo šviesai periodo trukmė. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, PhotoBarr vartoti draudžiama. Pacientus, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikia aiškiai informuoti, jog toliau nurodytų atsargumo priemonių gali tekti laikytis ilgiau negu 90 parų.

Akių jautrumas

Jei po fotodinaminės PhotoBarr terapijos taikymo pacientai pastebėtų kokius nors regėjimo pakitimus, jiems turi būti patarta konsultuotis su savo oftalmologu.

Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie ūmias padidėjusio jautrumo reakcijas, tame tarpe anafilaksiją. Pasireiškus alerginei reakcijai, reikia imtis atitinkamų priemonių (standartinė priežiūra) ir negalima kartoti FDT gydymo. Vaistinį preparatą galima skirti tik tuomet, kai yra tiesiogiai prieinami priemonės ir personalas, turintis anafilaksijos nustatymo ir gydymo patirties.

Nekardialinis krūtinės skausmas

Fotodinaminės terapijos taikymo pasėkoje pacientai gali skųstis krūtinės skausmu už krūtininkaulio dėl uždegiminio atsako gydymo lauke. Šis skausmas gali būti pakankamai stiprus, todėl galima pateisinti trumpalaikį gydymą opioidiniais analgetikais.

Stemplės stenozė

Fotodinaminės terapijos metu reikia vengti kortikosteroidų skyrimo striktūrų profilaktikai, nes pasirodė, kad jų naudojimas nesumažina striktūrų formavimosi rizikos bei gali pakenkti.

Pacientų mityba

Fotodinaminė terapija, panaudojant PhotoBarr, reguliariai sąlygoja disfagiją, skausmą nurijant, pykinimą ir vėmimą. Todėl pirmosiomis dienomis po lazerio šviesos aplikacijos (iki 4 savaičių) pacientams patartina vartoti skystą maistą. Jei pacientas nebegali valgyti ir (arba) gerti arba pakartotinai vemia, reikia patarti grįžti į gydymo įstaigą, kad jį ištirtų ir, jei reikia, į veną suleistų skysčių.

Vartojimas prieš ar po radioterapijos

Jei fotodinaminė terapija taikoma prieš ar po spindulinės terapijos, tarp šių gydymo būdų turi būti pakankamas laiko tarpas, kad būtų galima užtikrinti, jog pirmesniuoju gydymo būdu sukelta uždegiminė reakcija nurimo prieš pradedant taikyti antrąjį gydymo būdą.

Tromboembolija

Gali padidėti tromboembolijos reiškinių rizika, ypač pacientams, kurie yra ilgai imobilizuoti, po sunkios operacijos ar kuriems yra kitų tromboembolijos rizikos faktorių.

Tolesnio stebėjimo procedūra

Šiuo metu nėra duomenų apie ilgalaikį (ilgesnį nei 2 m.) PhotoBarr veikimą. Be to, gydantis gydytojas turi žinoti apie galimą nenormaliai greitą plokščiojo epitelio augimą ir piktybinio naviko nepastebėjimo riziką. Taigi, nepaisant endoskopiškai stebimo dalinio ar visiško normalios gleivinės atsikūrimo, adekvati ir kruopšti priežiūra turi būti tęsiama toliau. Klinikinių tyrimų, kurių metu vartota PhotoBarr, kontrolė buvo atliekama kas 3 mėnesius arba kas 6 mėnesius, jei keturių iš eilės biopsijų rezultatai rodė, kad didelio laipsnio displazijos nebėra (žr. 5.1 skyrių). Turėtų būti aptartos tinkamos gydymo ir stebėjimo gairės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių sąveikos tyrimų, kurių metu būtų nustatinėta farmakokinetinė PhotoBar sąveika su kitais vaistiniais preparatais, neatlikta.

Studijos, tiriančios farmakodinaminę sąveiką, parodė, kad kortikosteroidai, skiriami prieš arba lygiagrečiai su fotodinamine terapija, norint sumažinti striktūrų formavimąsi, gali sumažinti gydymo saugumą.

Gali būti, kad kartu vartojant kitus fotosensibilizuojančius agentus (pvz.: tetraciklinus, sulfonamidus, fenotiazinus, sulfonilureos hipoglikeminius agentus, tiazidinius diuretikus, grizeofulviną ir fluorochinolonus) suintensyvės jautrumo šviesai reakcijos.

Fotodinaminė PhotoBarr terapija sukelia tiesioginį intraląstelinį pakenkimą, inicijuodama radikalų grandininę reakciją, kuri pažeidžia intraląstelines membranas ir mitochondrijas. Audinių pažeidimas atsiranda dėl išemijos, kaip antrinė reakcija į vazokonstrikciją, trombocitų aktyvaciją bei agregaciją ir krešėjimą. Gyvūnų bei ląstelių kultūrų tyrimai parodė, kad daugelis aktyvių medžiagų gali daryti įtaką fotodinaminės terapijos efektyvumui. Jų galimi pavyzdžiai aprašyti žemiau. Žmonių tyrimo duomenų, leidžiančių patvirtinti arba paneigti šią galimybę, nėra. Tikėtina, kad junginiai, kurie gesina aktyvaus deguonies formas arba inaktyvuoja radikalus, kaip kad dimetilsulfoksidas, beta-karotinas, etanolis, skruzdžių rūgšties esteris, manitolis, sumažina fotodinaminės terapijos efektyvumą. Iki klinikinių tyrimų duomenys taip pat rodo, kad audinių išemija, alopurinolis, kalcio kanalų blokatoriai ir kai kurie prostaglandinų sintezės inhibitoriai gali trukdyti fotodinaminei PhotoBarr terapijai. Vaistai, kurie mažina krešėjimą, vazokonstrikciją ar trombocitų agregaciją, kaip pvz., tromboksano A₂ inhibitoriai, gali sumažinti fotodinaminės terapijos efektyvumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie porfimerio natrio druskos vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai ir (arba) embriono ar vaisiaus vystymuisi ir (arba) gimdymui ir (arba) postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Porfimerio natrio druskos nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą prieš gydymą, gydymo metu ir paskui bent 90 parų.

Žindymas

Ar porfimerio natrio druskos išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Į žiurkių pieną porfimerio natrio druskos patenka. Prieš pradėdant gydyti, žindymą reikia nutraukti. .

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Gydymo šviesos aplikacijomis metu pacientui gali reikėti sedacijos, todėl būtinas atsargumas. Pacientams, kuriems gydymo šviesa metu buvo taikyta sedacija, vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo profilio suvestinė

Visi PhotoBarr naudojantys pacientai bus jautrūs šviesai ir turės laikytis atsargumo priemonių, kad išvengtų saulės šviesos bei ryškios patalpų šviesos (žr. 4.4 skyrių). Atliekant farmakokinetinius tyrimus, visi 24 sveiki asmenys patyrė jautrumo šviesai reakcijas, kurios, kaip taisyklė, pasireiškė nuo lengvo iki vidutinio laipsnio eriteminiu bėrimu ir edema. Šios reakcijos visų pirma pasireiškė veido, plaštakos ir kaklo srityse, tai yra tuose odos plotuose, kurie yra labiausiai jautrūs ir atviri atsitiktinei saulės šviesai. Kiti retesni odos pažeidimai buvo užfiksuoti srityse, kuriose įvyko tokios jautrumo šviesai reakcijos kaip suintensyvėjęs plaukų augimas, odos išbalimas, odos mazgeliai, odos raukšlėjimasis ir odos trapumas. Šie požymiai būdingi pseudoporfirijos būklei (laikina, vaistų indukuota odos porfirija). Šioje studijoje patirtų jautrumo šviesai reakcijų dažnumas ir prigimtis yra nepanašūs į ankstesnius vėžiu sergančių pacientų klinikinio tyrimo užprotokuluotus atvejus (maždaug 20%) ar į spontaniškai užfiksuotus atvejus, kai PhotoBarr naudotas komerciniams tikslams (<20%). Galimas dalykas, kad jautrumo šviesai reakcijų dažnumą lemia užsitęsęs buvimas šviesoje klinikinių tyrimų grupėje ar atsitiktinis buvimas saulėje po išrašymo iš ligoninės. Aktyvesnis sveikų pacientų gyvenimo būdas ir santykinai jaunesnis amžius, lyginant su vėžiu sergančiais pacientais, gali būti papildomu faktoriumi šioms jautrumo šviesai reakcijoms.

Atliekant didelio laipsnio displazijos kontrolinius klinikinius tyrimus buvo palyginta fotodinaminės PhotoBarr terapijos, kartu skiriant ir omeprazolį, grupė su kita grupe, gydyta vien tik omeprazoliu. Pirmoje grupėje buvo 133 pacientai. Dažniausiai pasitaikančios neigiamos reakcijos buvo fotosensityvinės (69%), stemplės stenozė (40%), vėmimas (32%), ne kardiologinės kilmės krūtinės skausmai (20%), karščiavimas (20%), disfagija (19%), vidurių užkietėjimas (13%), dehidratacija (12%) ir pykinimas (11%). Daugelis šių pašalinių reakcijų buvo lengvo ir vidutinio intensyvumo.

b. Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos žemiau, 5 lentelėje, pagal organų klases ir dažnumą. Dažnio apibūdinimai: labai dažni (>1/10); dažni (>1/100, <1/10); nedažni (>1/1000, <1/100); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Pacientų, gydytų porfimerio natrio druska, nepageidaujamų reakcijų suvestinė

<u>Infekcijos ir infestacijos</u>	
Nedažni:	Bronchitas, nagų grybelinė infekcija, sinusitas, odos infekcija
Dažnis nežinomas:	Plaučių uždegimas
<u>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</u>	
Nedažni:	Bazalinių ląstelių karcinoma, šlakai
<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>	
Nedažni:	Leukocitozė
Dažnis nežinomas:	Anemija
<u>Imuninės sistemos sutrikimai</u>	
Dažnis nežinomas:	Padidėjęs jautrumas
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>	
Labai dažni:	Dehidratacija*
Dažni:	Apetito sumažėjimas, elektrolitų disbalansas
Nedažni:	Hipokalemija
<u>Psichikos sutrikimai</u>	
Dažni:	Nerimas, nemiga
Nedažni:	Neramumas
<u>Nervų sistemos sutrikimai</u>	
Dažni:	Galvos skausmas, parestezija, skonio sutrikimas
Nedažni:	Galvos svaigimas, hipestezija, drebulys
<u>Akių sutrikimai</u>	
Nedažni:	Akies dirglumas, akies edema
Dažnis nežinomas:	Katarakta
<u>Ausų ir labirintų sutrikimai</u>	
Nedažni:	Kurtumas, spengimas ausyse, sunkus užimas ausyse
<u>Širdies sutrikimai</u>	
Dažni:	Tachikardija, skausmas krūtinėje
Nedažni:	Krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, prieširdžių plazdėjimas, diskomfortas krūtinėje
<u>Kraujagyslių sutrikimai</u>	
Nedažni:	Hipertenzija, hemoragija, karščio pylimas, hipotenzija, ortostatinė hipotenzija
Dažnis nežinomas:	Embolija, giliųjų venų trombozė, flebitas
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</u>	
Dažni:	Eksudacinis pleuritas, faringitas, atelektazė, dusulys
Nedažni:	Dusimo priepuoliai, apsunkintas kvėpavimas, skrepliavimas krauju, hipoksija, nosies užgulimas, aspiracinė pneumonija, produktyvus kosulys, kvėpavimo slopinimas, kvėpavimo takų užgulimas, švokščiantis kvėpavimas
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>	
Labai dažni:	Įgyta stemplės stenozė*, vėmimas*, disfagija, vidurių užkietėjimas, šleikštulys*
Dažni:	Žagsėjimas, skausmas nurijant, viduriavimas, dispepsija, stemplės opa, skausmas epigastriumo srityje*, pilvo skausmas, vėmimas krauju, stemplės skausmas, atsirūgimas, melena, rijimo sutrikimas, maisto regurgitacija, abdominalinis rigidiškumas, stemplės spazmai, ezofagitas.
Nedažni:	Laisvi viduriai, opinis ezofagitas, diskomfortas pilve, pilvo pūtimas, apatinės pilvo dalies skausmas, įgyta prievartio stenozė, lūpų džiūvimas, kolitas, meteorizmas, gastritas, kraujavimas iš virškinimo trakto, blogas burnos kvapas, kraujavimas iš stemplės, stemplės perforacija.
Dažnis nežinomas:	Trachėjos ir stemplės fistulė, virškinimo trakto nekrozė

<u>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</u>	
<i>Labai dažni:</i>	Jautrumas šviesai
<i>Dažni:</i>	Niežėjimas, išbėrimas, odos trapumas, odos išblukimas, odos opa, eksfoliacinis dermatitas, sausa oda, makulopapulinis odos bėrimas, papulinis bėrimas, randai, odos hiperpigmentacija, odos pažeidimas, odos mazgeliai, dilgėlinė
<i>Nedažni:</i>	Šaltas prakaitas, dermatitas, nenormalus plaukuotumas, padidėjusi hematomų tendencija, keloidiniai randai, naktinis prakaitavimas, fotosensityvinis bėrimas, makulinis bėrimas, žvynelinis bėrimas, šašai, skausmingi randai, baltmės.
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>	
<i>Dažni:</i>	Nugaros skausmas, galūnių skausmas
<i>Nedažni:</i>	Sąnarių kontraktūros, sumažėjusi sąnario judesių amplitudė, krūtinės ląstos skausmas, plantarinis fascitas
<u>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</u>	
<i>Nedažni:</i>	Šlapimo susilaikymas
<u>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</u>	
<i>Nedažni:</i>	Ginekomastija
<u>Igimtos, šeiminės ir genetinės ligos</u>	
<i>Nedažni:</i>	Apgamai
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>	
<i>Labai dažni :</i>	Karščiavimas
<i>Dažni:</i>	sustingimas, nuovargis
<i>Nedažni:</i>	Karščio jutimas, injekcijos vietos paraudimas, mieguistumas, negalavimas, periferinė edema, skausmas, temperatūros netoleravimas, silpnumas
<u>Tyrimai</u>	
<i>Dažni:</i>	Svorio sumažėjimas, padidėjusi kūno temperatūra
<i>Nedažni:</i>	Sumažėjęs albuminų kiekis kraujyje, padidėjęs chloridų kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, hemoglobino sumažėjimas, sumažėjusi deguonies koncentracija, bendras baltymų sumažėjimas
<u>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</u>	
<i>Dažni:</i>	Skausmas po procedūros, įbrėžimai
<i>Nedažni:</i>	Pūslė, kraujavimas po procedūros

* žr. c skyrių.

c. Parinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Grupėje, kurioje fotodinaminė PhotoBarr terapija buvo derinama su Omeprazoliu, iš pasireiškusių sunkių nepageidaujamų reakcijų 44 atvejai (23,1%), kaip manoma, buvo susiję su gydymu. Dažniausiai pasireiškusios, su gydymu susijusios, sunkios nepageidaujamos reakcijos (SNR) buvo dehidratacija (4%), kurią patyrė 5 pacientai. Dauguma SNR ,buvo virškinimo trakto sutrikimai (8% - 11 pacientų), ypač pykinimas (3% - 4 pacientams), vėmimas (3% - 4 pacientams) ir viršutinės pilvo dalies skausmai (2% - 2 pacientai).

Dauguma su gydymu susijusių stemplės stenozų (įskaitant stemplės susiaurėjimus ir striktūras), užregistruotos fotodinaminės PhotoBarr terapijos, derintos su Omeprazoliu, grupėje buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo (92%). Visi striktūrų atvejai buvo siejami su gydymu, iš jų 1% laikomi sunkiais.

12% stemplės striktūrų susiformavo pirmojo gydymo kurso metu. Kai buvo pradėtas antras gydymo kursas, stemplės striktūrų dažnis padidėjo iki 32%, ypač tuose plotuose, kurie jau buvo paveikti pirminio gydymo metu ir pasiekė iki 10% tuose plotuose, kurie buvo paveikti trečio gydymo kurso.

Dauguma iš jų buvo nuo lengvo iki vidutinio intensyvumo laipsnio ir galėjo būti gydomi atliekant 1 ar 2 dilatacijas. Aštuoniems procentams pacientų pažeidimas buvo sunkus ir jiems gydyti prireikė daugybinių (6 - >10) dilatacijų. Steroidų vartojimas negali sumažinti arba eliminuoti stemplės stenozų formavimosi.

4.9 Perdozavimas

PhotoBarr

Pranešimų apie perdozavimą PhotoBarr negauta. Rekomenduojama 2 mg/kg kūno svorio dozė vietoj rekomenduojamo vieno karto buvo injekuota 2 kartus, darant 2 parų pertrauką tarp dozių (10 pacientų) arba 3 kartus per dvi savaites (1 pacientui), tačiau pastebimų nepageidaujamų reakcijų nesukėlė. Didesnės nei rekomenduotos šio preparato dozės buvo skirtos (10 pacientų) buvo skirtos 2mg/kg per 2 dienas ir (1 pacientas) gavo 3 dozes po 2mg/kg 2 savaitių laikotarpyje. Pranešimų, kad pasireiškė kokie nors reikšmingi nepageidaujamai poveikiai negauta. Perdozavimo įtaka fotosensitivumo trukmei nepastebėta. Perdozavus PhotoBarr, gydymas lazeriu turėtų būti neskiriamas. Perdozavimo atveju pacientas turėtų 90 dienų saugoti savo akis ir odą nuo tiesioginės saulės šviesos bei ryškios patalpų šviesos. Praėjus šiam laikui, pacientas turėtų atlikti liekamojo jautrumo šviesai testą (žr. 4.4 skyrių). Dialize porfimerio natrio druskos pašalinti neįmanoma.

Lazerio šviesa

Keletui pacientų, kuriems buvo diagnozuotas paviršinis endobronchialis navikas, buvo paskirtos lazerio šviesos dozės nuo 2 iki 3 kartų didesnės už rekomenduotas. Vienas pacientas patyrė gyvybei pavojingą dusulį, kitiems pastebimų komplikacijų neįvyko. Perdozavus lazerio šviesą, tikėtinas simptomų pasunkėjimas ir sveikų audinių pažeidimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Jautrintojai, vartojami fotodinaminei/spindulinei terapijai, ATC kodas – L01X D01

Veikimo mechanizmas

Porfimerio natrio druska yra mišinys porfirino vienetų, sujungtų į dviejų – aštuonių vienetų grandines. Citotoksiniis porfimerio natrio druskos poveikis priklauso nuo šviesos ir deguonies. Fotodinaminė PhotoBarr terapija yra 2 etapų procesas. Pirmasis etapas – intraveninė porfimerio natrio druskos injekcija. Pasišalinimas iš įvairių audinių vyksta per 40–72 valandas, tačiau navikai, oda ir retikuloendotelinės sistemos organai (įskaitant kepenis ir blužnį) sulaiko porfimerio natrio druską ilgesniam laikui. Antrąjį terapijos etapą sudaro pasirinktų audinių apšvitinimas lazerio šviesa, 630 nm ilgio bangomis. Naviko bei displazinių audinių selektyvus gydymas iš dalies vyksta dėl selektyvaus porfimerio natrio druskos susikaupimo juose, bet daugiausiai – dėl selektyvaus šviesos tiekimo. Ląstelių pažeidimas, sąlygotas fotodinaminės porfimerio natrio druskos terapijos, vyksta susidariusių laisvųjų radikalų reakcijų pasėkoje. Jos gali įvykti po to, kai porfimerio natriui absorbavus šviesą, susidaro porfirinų sužadavimo būklė. Reaguojant molekuliniam deguoniui su porfimerio natrio druska, gali būti generuojamas vienatomio deguonies susidarymas. Po to vykstančių laisvųjų radikalų reakcijų pasėkoje gali susidaryti superoksido ir hidroksilo radikalai. Be to, naviko ląstelės žūsta ir dėl išeminės nekrozės, įvykusios kapiliarų okliuzijos pasėkoje, kuri iš dalies atsiranda dėl tromboksano A_2 išsiskyrimo. Gydymas lazeriu indukuoja ne šiluminį, bet fotocheminį efektą. Nekrotinė reakcija ir su ja susijęs uždegiminis atsakas išsivysto per keletą dienų.

Klinikinis veiksmingumas

Atliekant kontrolinius klinikinius tyrimus, buvo palyginta pacientų grupė (n=183), kuriems buvo skirta fotodinaminė PhotoBarr terapija kartu su (omeprazoliu), su kita grupe pacientų (n=70), gydytų tik omeprazoliu. Šiam tyrimui tinkantiems pacientams didelio laipsnio Barrett'o stemplės displazija turėjo būti patvirtinta biopsijos tyrimu. Į šią studiją neįtraukti pacientai, kuriems diagnozuotas invazinis

stemplės navikas, jei jų anamnezėje buvo ne melanominės kilmės odos navikas, ar navikas, atsiradęs iki stemplės gydymo fotodinamine terapija. Taip pat į šią studiją neįtraukti pacientai, kuriems buvo kontraindikuotina omeprazolio terapija.

Pacientams, parinktiems fotodinaminei terapijai, buvo paskirta intraveninė, 2 mg/kg PhotoBarr injekcija, leidžiant preparatą lėtai, nuo 3 iki 5 minučių. Po to buvo paskirtos viena ar 2 lazerio šviesos aplikacijos. Pirmoji – praėjus 40–50 valandų po injekcijos; antroji, jei buvo indikacijų – praėjus 96–120 valandų po injekcijos. Omeprazolis (20 mg du kartus per dieną) paskirtas mažiausiai 2 dienas prieš PhotoBarr injekciją. Pacientams, kurie buvo atrinkti į omeprazolio terapijos grupę, skirta 20 mg du kartus per dieną omeprazolio oraliai tyrimo metu.

Pacientai buvo nuosekliai tiriami, kas 3 mėnesius atliekant endoskopinę biopsiją, kol 4, iš eilės sekančių tyrimų rezultatai parodė, kad didelio laipsnio displazijos nebeliko. Po to tyrimai buvo atliekami du kartus per metus, kol iš paskutinio užregistruoto paciento buvo gauti mažiausiai 24 mėnesių tyrimo rezultatai.

Fotodinaminė PhotoBarr terapija, kartu skiriant omeprazolį, buvo efektyvi, gydant didelio laipsnio Barrett'o stemplės displaziją. Galutinio tyrimo, kuris buvo atliktas praėjus mažiausiai 24 mėnesiams, duomenimis, pastarojoje grupėje didelio laipsnio displazija buvo pašalinta statistškai patikimam pacientų skaičiui (77%), lyginant su 39% pacientų, gydytų tik omeprazoliu ($p < 0,0001$). Penkiasdešimt dviems procentams pirmosios grupės pacientų plokščiasis epitelis buvo normalus, tuo tarpu 59% displazijos nebuvo, palyginti atitinkamai su 7% ir 14% antrosios grupės pacientų ($p < 0,0001$). Šie rezultatai patvirtinti stebint mažiausiai 6 mėnesius tuos 72% pacientų, kuriems po fotodinaminės PhotoBarr terapijos ir gydymo omeprazoliu nustatytas didelio laipsnio displazijos išnykimas, palyginti su 31% pacientų, gydytų tik omeprazoliu. Keturiasdešimt vienam procentui pacientų plokščiasis epitelis buvo normalus, o 49% displazijos nebuvo.

Galiausiai, praėjus mažiausiai dviem metams, 13% pirmosios grupės pacientų ir 28% antrosios grupės pacientų susirgimas progresavo iki vėžio. Tokių pirmosios grupės pacientų santykis buvo statistškai mažesnis nei antrosios grupės pacientų ($p = 0,0060$). Išgyvenamumo kreivės parodo, kad viso priežiūros laikotarpio pabaigoje pacientams, kuriems buvo taikyta fotodinaminė PhotoBarr terapija ir kartu skirtas Omeprazolis, tikimybė išvengti vėžio buvo 83%. Tuo tarpu pacientams, kuriems buvo skirtas tik Omeprazolis, tokia tikimybė buvo 53%. Šių dviejų gydymo grupių išgyvenimo kreivių palyginimas parodė statistškai reikšmingą skirtumą ($p = 0,0014$) tarp dviejų grupių kreivių, rodančių pastebimą ligos progresavimo iki vėžio susilaikymą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Porfimerio natrio druskos farmakokinetikos tyrimas buvo atliktas 12 endobronchiniu vėžiu sergančių pacientų ir 23 sveikų asmenų (11 vyrų ir 12 moterų) organizme. Tiriamiesiems buvo lėtai į veną įnekuota 2 mg/kg kūno svorio porfimerio natrio druskos dozė. Plazmos mėginiai buvo imami iki 56 dienų (iš pacientų) arba 36 dienų (iš savanorių) po injekcijos.

Pacientų vidutinė didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) buvo 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (C.V. 61%, 39-222 ribose), savanorių C_{max} buvo 40 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{inf} – 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Pasiskirstymas

In vitro maždaug 90% porfimerio natrio druskos prisijungia prie žmogaus serumo baltymų, prisijungimas nuo koncentracijos, jeigu ji yra 20 - 100 $\mu\text{g/ml}$, nepriklauso.

Eliminacija

Porfimerio natrio druska iš pacientų organizmo išsiskiria lėtai, vidutiniškai koncentracija mažėja 0,859 ml/h/kg (C.V. 53%).

Koncentracijos mažėjimas serume buvo biekspontentinis, su lėta pasiskirstymo faze ir labai ilga eliminacijos faze, kuri prasidėjo praėjus vidutiniškai 24 valandoms po injekcijos. Vidutinis pusinės

eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) pacientų organizme buvo 21,5 dienos (CV 26%, svyravimo ribos: 264-672) savanorių – 17 dienų.

Specialių grupių pacientai

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimo įtaka porfimerio natrio druskos ekspozicijai, netirta (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Lytis neturėjo įtakos farmakokinetinėms savybėms, išskyrus t_{max} , kuris buvo apytiksliai 1,5 valandos moterims ir 0,17 valandos vyrams. Fotoaktyvacijos, vykstančios praėjus 40-50 valandų po injekcijos metu, porfimerio natrio druskos farmakokinetika vyrų ir moterų organizme buvo labai panaši.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Genotoksinio tyrimo duomenimis, neveikiamas šviesos porfimerio natrio druska genų mutacijos nesukelia. Kai kurių *in-vitro* tyrimų duomenimis, aktyvuota šviesos porfimerio natrio druska sukelia genų mutaciją.

Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimo duomenų nepakanka, kad manyti, jog porfimerio natrio druska nesukelia grėsmės nėštumui, nes aktyvacija šviesa nebuvo naudota. Atliekant šiuos tyrimus, žiurkėms ir triušiams pasireiškė fetotoksinis, tačiau ne teratogeninis poveikis, tik skiriant didesnes intravenines dozes (≥ 4 mg/kg) ir dažniau (kasdien), negu naudojant klinikoje.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad sudedamosios PhotoBarr preparato dalys išskiriamos daugiausiai su išmatomis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Druskos rūgštis (pH nustatyti)
Natrio hidroksidas (pH nustatyti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Milteliai: 3 metai

Po ištirpinimo: naudoti nedelsiant (3 valandų laikotarpyje)

Ištirpinus, PhotoBarr turi būti vartojamas nedelsiant (3 valandų laikotarpyje) ir saugojamas nuo šviesos. Cheminis ir fizikinis paruošto naudojimo tirpalo stabilumas 23 °C išliko 3 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, produktas turėtų būti vartojamas nedelsiant. Jei paruoštas preparatas nevartojamas tuoj pat, atsakomybė dėl jo laikymo laiko ir būklės prieš vartojimą tenka vartotojui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, preparato vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti buteliuką gamintojo išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

15 mg miltelių buteliuke (I tipo stiklas, 7 ml talpos) su pilku butilo kamščiu.
Pakuotės dydis: 1 buteliukas

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tirpinimas

PhotoBarr 15 mg buteliuko turinys turi būti tirpinamas 6,6 ml 5% gliukozės injekcinio tirpalo.
Galutinė porfimerio natrio druskos injekcinio tirpalo koncentracija yra 2,5 mg/ml.

Kitų tirpiklių nenaudoti. Nemaišyti PhotoBarr su kitais vaistais tame pačiame tirpale.

Tam, kad pacientas gautų reikiamą 2 mg/kg dozę, turi būti ištirpintas pakankamas buteliukuose esančio PhotoBarr kiekis. Daugumai pacientų (sveriančių ne daugiau kaip 75 kg) pakaks dviejų 75 mg PhotoBarr buteliukų. Kiekvienam papildomam 7,5 kilogramui kūno masės reikės vieno papildomo 15 mg PhotoBar buteliuko..

Išsiliejimai ir atliekų tvarkymas

Išsiliejusį PhotoBarr preparatą reikia nušluostyti drėgna šluoste. Būtina saugotis, kad preparato nepatektų ant odos ar į akis, kadangi aplikuoiant šviesą, gali pasireikšti padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos. Rekomenduojame mūvėti gumines pirštines ir būti su akių apsauga. PhotoBarr skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotas tirpalas turi būti sunaikintas. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsitiktinė ekspozicija

PhotoBarr nėra nei pirminis akių, nei pirminis odos dirgiklis. Tačiau kadangi jis didina jautrumą šviesai, todėl, veikiant ryškiai šviesai, PhotoBar gali lemti akių ir (arba) odos dirginimą. Ruošiant tirpalą ir (arba) jį švirkščiant, reikia saugotis, kad preparato nepatektų ant odos ar į akis. Po atsitiktinės ekspozicijos, kaip ir perdozavimo, asmeni būtina apsaugoti nuo ryškios šviesos.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/272/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo patvirtinimo data: 2004 m. kovo 25 d.
Naujausios pataisos data: 2009 m. kovo 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PhotoBarr 75 mg milteliai injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 75 mg porfimerio natrio druskos. Miltelius ištirpinus, kiekviename tirpalo ml yra 2,5 mg porfimerio natrio druskos..

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Nuo tamsiai raudono iki rausvai rudo atspalvio liofilizuoti milteliai ar plytelėi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Fotodinaminė terapija, naudojant PhotoBarr indikuotina didelio laipsnio displazijos pašalinimui pacientams, kuriems nustatyta Barrett'o stemplės displazija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Fotodinaminę terapiją, naudojant PhotoBarr, turi atlikti arba prižiūrėti tik gydytojas, turintis patirtį lazerinės endoskopijos procedūrose. Šį vaistinį preparatą galima skirti tik tuomet, kai yra tiesiogiai prieinami priemonės ir personalas, turintis anafilaksijos nustatymo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama PhotoBarr dozė 2 mg/kg kūno svorio.

Paruošto PhotoBarr tirpalo (ml) = $\frac{\text{paciento kūno svoris (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{paciento svoris}$

Paruoštas PhotoBarr tirpalas yra tamsiai raudonas arba rausvai rudas, nepermatomas.

Galima vartoti tik tokį tirpalą, kuriame nėra dalelių ir matomų gedimo požymių.

Fotodinaminė terapija, naudojant PhotoBarr, yra dviejų etapų procesas, kuriam reikalingas pastarasis medicininis preparatas ir šviesa. Vienas FDT kursas viena injekcija ir viena arba dvi šviesos aplikacijos.

Išsilaikančios didelio laipsnio displazijos atveju gali būti taikomi papildomi gydymo kursai (daugiausiai trys, tarp kurių būtina daryti mažiausiai 90 parų pertrauką), kad padidėtų atsako dažnis. Tai reikia palyginti su striktūros formavimosi dažnio padidėjumu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Ligos progresavimas iki vėžio buvo susijęs su paskirtų fotodinaminės terapijos kursų skaičiumi. Pacientams, kuriems buvo paskirtas tik vienas fotodinaminės terapijos kursas, ligos progresavimo iki vėžio rizika buvo didesnė nei tiems pacientams, kuriems buvo paskirti du ar trys fotodinaminės terapijos kursai (atitinkamai 50%, 39% ir 11%).

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato tirpinimo prieš vartojimą instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

Gydytojas turi būti atitinkamai kvalifikuotas, kad galėtų taikyti šią terapiją. Pirmasis FTD etapas – lėta intraveninė PhotoBarr injekcija. Antrasis etapas – švitinimas lazerio šviesa, praėjus 40–50 valandų po PhotoBarr injekcijos. Praėjus 96–120 valandų po preparato suleidimo, pacientui gali būti atlikta antra lazerio šviesos aplikacija.

PhotoBarr turi būti skiriamas kaip vienkartinė, lėta, nuo 3 iki 5 minučių trukmės intraveninė injekcija. Jei preparatas netyčia suleidžiamas ne į veną, o į greta esančius audinius, galimas aplinkinių audinių pažeidimas. Taigi, reikia stengtis to išvengti. Jei tokia komplikacija įvyksta, ši sritis turi būti saugojama nuo šviesos mažiausiai 90 dienų. Nenustatyta, kad kitų medžiagų suleidimas į šią vietą duotu naudų.

Praėjus maždaug 40–50 valandų po PhotoBarr suleidimo, šviesa turi būti teikiama per lankstų optinį difuzorių, pravestą per centruojančio baliono centrinį kanalą. Lankstaus optinio/balioninio difuzoriaus kombinacijos pasirinkimas priklausys nuo gydomos stemplės dalies ilgio (1 lentelė).

1 lentelė. Lankstaus optinio difuzoriaus/baliono kombinacija^a

Gydomos Barrett'o gleivinės ilgis (cm)	Lankstaus optinio difuzoriaus dydis (cm)	Baliono lango dydis (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kai tik įmanoma, gydymui pasirinktas Barrett'o stemplės segmentas turėtų apimti ir keletą milimetrų normalaus audinio proksimaliniame ir distaliniame jo galuose.

Šviesos dozės

Fotoaktyvacija yra valdoma nustatant bendrą šviesos dozę. Siekiama eksponuoti ir veikti visą didelio laipsnio displazijos plotą per visą Barrett'o stemplės displazijos ilgį. Skiriama šviesos dozė bus 130 J/cm (džaulių/cm) difuzoriaus ilgio, naudojant centruojantį balioną. Remiantis ikiklinikiniais tyrimais, priimtinas šviesos intensyvumas baliono/difuzoriaus kombinacijai svyruoja nuo 175 iki 270 mW/cm difuzoriaus centimetrai.

Kad apskaičiuoti šviesos dozę, ši specifinė šviesos dozimetrijos lygtis taikoma visiems lankstiems optiniams difuzoriams:

$$\text{Šviesos dozė (J/cm)} = \frac{\text{difuzoriaus energijos atidavimas (W)} \times \text{poveikio laikas (sek.)}}{\text{difuzoriaus ilgis (cm)}}$$

Antroje lentelėje pateikiami nurodymai, kurių reikia laikytis, kad reikiamą dozę būtų galima aplikuoti per trumpiausią laiką (šviesos intensyvumas 270 mW/cm). Taip pat galimas kitas pasirinkimas (šviesos intensyvumas 200 mW/cm), kai reikia naudoti lazerius, kurių bendras pajėgumas neviršija 2,5 W.

2 lentelė. Lankščios optikos energijos atidavimai ir poveikio laikai, reikalingi teikti 130 J/cm difuzoriaus ilgio, naudojant centruojantį balioną

Baliono lango ilgis (cm)	Difuzoriaus ilgis (cm)	Šviesos intensyvumas (cm)	Reikalingas difuzoriaus energijos atidavimas ^a (W)	Poveikio laikas (sek)	Poveikio laikas (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 Išmatuota panardinant difuzorių į kiuvetę energijos matuoklyje ir lėtai didinant lazerio jėgą. Pastaba: iš lazerio reikės ne daugiau nei 1.5 karto reikalingo difuzoriaus energijos atidavimo. Jei reikia daugiau, sistemą reikės tikrinti.

Trumpi ($\leq 2,5$ cm) lankstūs optiniai difuzoriai naudojami paveikti mazgeliams 50 J/cm difuzoriaus ilgiu prieš tikrąjį balioninį gydymą, kai lazerio šviesa panaudojama pirmą kartą, ar pakartotiniam „praleistų“ sričių paveikimui po pirmojo švitinimo lazerio šviesa. Šiam tikslui lankstus optinis difuzorius naudojamas be baliono, šviesos intensyvumas turi būti 400 mW/cm. Trečioje lentelėje pateikiami lanksčios optikos energijos atidavimo ir poveikio laikai, kai naudojamos šviesos intensyvumas 400 mW/cm.

3 lentelė. Trumpi lankstūs optiniai difuzoriai naudojami be centruojančio baliono, kad teikti 50 J/cm difuzoriaus ilgį, kai šviesos intensyvumas 400 mW/cm

Difuzoriaus ilgis (cm)	Reikalingas difuzoriaus energijos atidavimas ^a (W)	Poveikio laikas (sek)	Poveikio laikas (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 Išmatuota panardinant difuzorių į kiuvetę energijos matuoklyje ir lėtai didinant lazerio jėgą. Pastaba: iš lazerio reikės ne daugiau nei 1,5 karto reikalingo difuzoriaus energijos atidavimo. Jei reikia daugiau, sistemą reikės tikrinti.

Pirmoji šviesos aplikacija

Pirmame švitinimo etape veikiama ne daugiau kaip 7 cm Barrett'o gleivinės, naudojant atitinkamo dydžio centruojantį balioną ir lankstų optinį difuzorių (1 lentelė). Jeigu įmanoma, pirmojo švitinimo metu reikės apimti visus didelio laipsnio displazijos plotus. Be to, jeigu įmanoma, pirmosios šviesos aplikacijos metu reikia veikti pasirinktą Barrett'o stemplės displazijos segmentą, kartu apimant keletą milimetrų sveikų audinių proksimaliniame bei distaliniame jo galuose. Mazgeliai prieš gydymą turi būti veikiami 50 J/cm difuzoriaus ilgio šviesos dozėmis, naudojant trumpą ($\leq 2,5$ cm) lankstų optinį difuzorių, kuris laikomas tiesiai prieš mazgelius; po to, kaip ankščiau buvo minėta, panaudojamas standartinis balionas.

Pakartotina šviesos aplikacija

Antroji lazerio šviesos aplikacija gali būti taikoma „praleistų“ švitinto segmento plotams (t.y., gleivinės plotams, kuriuose atsakas nebuvo pakankamas). Naudojamas trumpas $\leq 2,5$ cm, lankstus optinis difuzorius, šviesos dozė - 50 J/cm difuzoriaus ilgio (žr. 3 lentelę). Gydymo režimas apibendrinamas 4 lentelėje. Pacientams, kurių displazijos apimto stemplės segmento ilgis yra daugiau negu 7 cm, mažiausiai po 90 dienų turėtų būti taikomas antrasis fotodinaminės terapijos kursas, kad gydyti pirmojo etapo metu nepaveiktą Barrett'o epitelį.

4 lentelė. Didelio laipsnio Barrett'o stemplės displazija, apimanti ≤ 7 cm stemplės ilgį

Procedūra	Tyrimo diena	Šviesos tiekimo priemonė	Gydymo tikslas
PhotoBarr injekcija	1 diena	Netaikoma	Fotosensibilizatoriaus panaudojimas
Lazerio šviesos aplikacija	3 diena ^a	3, 5 arba 7 cm balionas (130 J/cm)	Fotoaktyvacija
Lazerio šviesos aplikacija	5 diena	Trumpas ($\leq 2,5$ cm) lankstus optinis	Tik „praleistų“ plotų gydymas

		difuzorius (50 J/cm)	
--	--	----------------------	--

^a Pavieniams mazgeliams, prieš balioninį švitinimą, bus taikomas pradinis 50 J/cm švitinimas (panaudojant trumpą difuzorių).

Praėjus mažiausiai 90 dienų po pirminės terapijos, pacientams gali būti taikomas antras fotodinaminės terapijos kursas. Iki 3 fotodinaminės terapijos kursų gali būti taikoma anksčiau gydytiems segmentams, kuriuose vis dar stebima didelio laipsnio displazija (intervalas tarp injekcijų turi būti mažiausiai 90 dienų), arba naujiems segmentams, jei pradinis displazijos apimto segmento gleivinės ilgis buvo >7 cm. Tiek liekamieji, tiek priediniai segmentai gali būti gydomi tos pačios (tų pačių) šviesos aplikacijos (aplikacijų) metu, jeigu bendras segmento, gydomo baliono/difuzoriaus kombinacija, ilgis yra ne daugiau kaip 7 cm. Jei anksčiau gydytas stemplės segmentas yra nepakankamai išgydytas ir(arba) biopsijos histologinio tyrimo rezultatai yra abejotini, tolesnis fotodinaminės terapijos kursas gali būti atidėtas papildomai uždelšiamas dar 1-2 mėnesiams.

Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas tiksliai PhotoBarr ir(arba) šviesos dozavimui, nes netiksliai apskaičiavus vieno iš jų dozes, gydymas gali būti nepakankamai efektyvus arba gali pasireikšti kenksmingas jo poveikis pacientui. Fotodinaminę terapiją, panaudojant PhotoBarr, gali taikyti tik tie gydytojai, kurie specializavosi endoskopiniame fotodinaminės terapijos taikyme ir kurių įrangą tinkamai parengta procedūrai.

Specialių grupių pacientai

Vaikai

PhotoBarr nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Senyvi (≥ 65 metų) pacientai

Dozės priklausomai nuo amžiaus keisti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimo įtaka porfimerio natrio druskos ekspozicijai netirta (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka porfimerio natrio druskos ekspozicijai netirta (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems porifiriniams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Porfirija.

Sunkus inkstų ir(arba) kepenų pažeidimas.

Stemplės arba skrandžio venų varikozės ar didesnio nei 1 cm skersmens stemplės opos.

Stemplinė trachėjos ar bronchų fistulė.

Įtariama stambiųjų kraujagyslių erozija, dėl masyvaus, potencialiai mirtino kraujavimo rizikos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fotodinaminės terapijos, panaudojant PhotoBarr, veiksmingumas ir ypatingai saugumas nebuvo nustatytas pacientams, turintiems kontraindikacijų ezofagektomijai, arba tiems, kurie buvo netinkami ezofagektomijai. Fotodinaminės PhotoBarr terapijos poveikis buvo tiriamas išskirtinai tiems pacientams, kurie nebuvo sunkios sveikatos būklės, t.y., nesiskundė staziniu širdies nepakankamumu arba sunkiais kvėpavimo sistemos pažeidimais, galinčiais sumažinti paciento tinkamumą chirurginėms procedūroms.

Atliekant klinikinius tyrimus, fotodinaminė PhotoBarr terapija buvo taikoma tik pacientams, kuriems anksčiau nebuvo atlikta didelio laipsnio displazijos šalinimo terapija. PhotoBarr fotodinaminės terapijos saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems kitokia lokali gleivinės šalinimo terapija buvo neveiksminga, netirtas.

Senyvi žmonės

Vyresniems nei 75 metų pacientams gali būti padidėjusi kvėpavimo sistemos sutrikimų, tokių kaip eksudacinis pleuritas ar dusulys, rizika.

Plaučių arba širdies sutrikimai

Pacientai, sergantys ar sirgę širdies ar kvėpavimo sistemos ligomis, turi būti gydomi atsargiai. Šiems pacientams yra padidėjusi širdies ir kvėpavimo sistemos sutrikimų rizika, tokių kaip širdies ritmo sutrikimai, krūtinės angina, dusulys, kosulys, eksudacinis pleuritas, faringitas, atelektazė ir dehidratacija. (žr. 4.8 skyrių).

Plaučių arba širdies sutrikimai

Visi pacientai, kuriems skiriamas PhotoBarr, bus jautrūs šviesai ir turės imtis atsargumo priemonių, kad jų oda bei akys išvengtų tiesioginės saulės šviesos ar ryškios patalpų šviesos (tyrimo lempų, įskaitant stomatologines lempas, operacines patalpos lempas, arti esančių ir gaubto neturinčių elektros lempučių, neoninės šviesos ir pan.) mažiausiai 90 dienų po gydymo, nes kai kurie pacientai išlieka jautrūs šviesai iki 90 dienų ir ilgiau. Šiuo laikotarpiu pacientai turi nešioti tamsius akinius nuo saulės, kurie vidutiniškai praleidžia mažiau nei 4% aplinkos šviesos. Jautrumą šviesai lemia liekamosios fotoaktyviosios medžiagos, esančios visoje odoje. Tačiau odos atidengimas įprastinei patalpos šviesai yra naudingas, nes likusieji vaistai bus palaipsniui inaktyvuojami dėl fotolukimo reakcijos. Todėl šiuo periodu pacientai neturėtų likti užtamsintoje patalpoje; jie turėtų būti skatinami atidengti savo odą įprastinei patalpos šviesai. Skirtingų kūno dalių jautrumas šviesai skirsis priklausomai nuo ankstesnio šviesos poveikio masto. Prieš atidengdamas bet kurį odos plotą tiesioginei saulės ar ryškiai patalpos šviesai, pacientas turės jį patikrinti dėl liekamojo jautrumo šviesai. Nedidelį odos plotelį reikės atidengti šviesai 10 minučių. Odos sritys aplink akis gali būti jautresnės, todėl yra nerekomenduojama naudoti veido jautrumui tikrinti. Jei per 24 valandas nepasireišk jokia šviesos jautrumo reakcija (eritema, edema, pūslelės), pacientas galės palaipsniui sugrįžti prie normalios veiklos lauke, pradžioje atsargiai pratindamasis ir pamažu ilginamas buvimo lauke laiką. Jei atliekant testą įvyks tam tikra jautrumo šviesai reakcija, pacientas turės atsargiai tęsti pratinimąsi dar 2 savaites, prieš pakartojant testą. Jei pacientai keliaus į kitą geografinę juostą, kur saulės šviesa intensyvesnė, jie turės pakartotinai atlikti jautrumo šviesai testą. Įprastiniai UV (ultravioletinių spindulių) filtrai neapsaugo nuo fotosensityvių reakcijų, nes jautrumas šviesai yra sąlygotas matomos šviesos.

Kepenų funkcijos sutrikimai

Vaistinio preparato saugumo ir farmakokinetikos duomenų pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra. Remiantis įrodymais, kad fotoaktyvi medžiaga eliminuojama daugiausiai per kepenis (tulžį), manoma, kad esant bet kurio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimui, gali sustiprėti fototoksinės reakcijos bei pailgėti jautrumo šviesai periodo trukmė. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, PhotoBarr vartoti draudžiama. Pacientus, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikia aiškiai informuoti, jog toliau nurodytų atsargumo priemonių gali tekti laikytis ilgiau negu 90 parų.

Akių jautrumas

Jei po fotodinaminės PhotoBarr terapijos taikymo pacientai pastebėtų kokius nors regėjimo pakitimus, jiems turi būti patarta konsultuotis su savo oftalmologu.

Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie ūmias padidėjusio jautrumo reakcijas, tame tarpe anafilaksiją. Pasireiškus alerginei reakcijai, reikia imtis atitinkamų priemonių (standartinė priežiūra) ir negalima kartoti FDT gydymo. Vaistinį preparatą galima skirti tik tuomet, kai yra tiesiogiai prieinami priemonės ir personalas, turintis anafilaksijos nustatymo ir gydymo patirties.

Nekardialinis krūtinės skausmas

Fotodinaminės terapijos taikymo pasėkoje pacientai gali skųstis krūtinės skausmu už krūtinkaulio dėl uždegiminio atsako gydymo lauke. Šis skausmas gali būti pakankamai stiprus, todėl galima pateisinti trumpalaikį gydymą opioidiniais analgetikais.

Stemplės stenozė

Fotodinaminės terapijos metu reikia vengti kortikosteroidų skyrimo striktūrų profilaktikai, nes pasirodė, kad jų naudojimas nesumažina striktūrų formavimosi rizikos bei gali pakenkti.

Pacientų mityba

Fotodinaminė terapija, panaudojant PhotoBarr, reguliariai sąlygoja disfagiją, skausmą nurijant, pykinimą ir vėmimą. Todėl pirmosiomis dienomis po lazerio šviesos aplikacijos (iki 4 savaičių) pacientams patartina vartoti skystą maistą. Jei pacientas nebegali valgyti ir (arba) gerti arba pakartotinai vemia, reikia patarti grįžti į gydymo įstaigą, kad jį ištirtų ir, jei reikia, į veną suleistų skysčių.

Vartojimas prieš ar po radioterapijos

Jei fotodinaminė terapija taikoma prieš ar po spindulinės terapijos, tarp šių gydymo būdų turi būti pakankamas laiko tarpas, kad būtų galima užtikrinti, jog pirmesniuojugydymo būdu sukelta uždegiminė reakcija nurimo prieš pradedant taikyti antrąjį gydymo būdą.

Tromboembolija

Gali padidėti tromboembolijos reiškinių rizika, ypač pacientams, kurie yra ilgai imobilizuoti, po sunkios operacijos ar kuriems yra kitų tromboembolijos rizikos faktorių.

Tolesnio stebėjimo procedūra

Šiuo metu nėra duomenų apie ilgalaikį (ilgesnį nei dviejų metų) PhotoBarr veikimą. Be to, gydantis gydytojas turi žinoti apie galimą plokščiojo epitelio augimą ir piktybinio naviko nepastebėjimo riziką.

Taigi, nepaisant endoskopiškai stebimo dalinio ar visiško normalios gleivinės atsikūrimo, adekvati ir kruopšti priežiūra turi būti tęsiama toliau.

Klinikinių tyrimų, kurių metu vartota PhotoBarr, kontrolė buvo atliekama kas 3 mėnesius, arba kas 6 mėnesius, jei keturių iš eilės biopsijų rezultatai rodė, kad didelio laipsnio displazijos nebėra (žr. 5.1 skyrių). Turėtų būti aptartos tinkamos gydymo ir stebėjimo gairės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių sąveikos tyrimų, kurių metu būtų nustatinėta farmakokinetinė PhotoBar sąveika su kitais vaistiniais preparatais, neatlikta.

Studijos, tiriančios farmakodinaminę sąveiką, parodė, kad kortikosteroidai, skiriami prieš arba lygiagrečiai su fotodinamine terapija, norint sumažinti striktūrų formavimąsi, gali sumažinti gydymo saugumą.

Gali būti, kad kartu vartojant kitus fotosensibilizuojančius agentus (pvz.: tetraciklinus, sulfonamidus, fenotiazinus, sulfonilureos hipoglikeminius agentus, tiazidinius diuretikus, grizeofulviną ir fluorochinolonus) suintensyvės jautrumo šviesai reakcijos.

Fotodinaminė PhotoBarr terapija sukelia tiesioginį intraląstelinį pakenkimą, inicijuodama radikalų grandininę reakciją, kuri pažeidžia intraląstelines membranas ir mitochondrijas. Audinių pažeidimas atsiranda dėl išemijos, kaip antrinė reakcija į vazokonstrikciją, trombocitų aktyvaciją bei agregaciją ir krešėjimą. Gyvūnų bei ląstelių kultūrų tyrimai parodė, kad daugelis aktyvių medžiagų gali daryti įtaką fotodinaminės terapijos efektyvumui. Jų galimi pavyzdžiai aprašyti žemiau. Žmonių tyrimo duomenų, leidžiančių patvirtinti arba paneigti šią galimybę, nėra.

Tikėtina, kad junginiai, kurie gesina aktyvaus deguonies formas arba inaktyvuoja radikalus, kaip kad dimetilsulfoksidas, beta-karotinas, etanolis, skruzdžių rūgšties esteris, manitolis, sumažina fotodinaminės terapijos efektyvumą. Iki klinikinių tyrimų duomenys taip pat rodo, kad audinių išemija, alopurinolis, kalcio kanalų blokatoriai ir kai kurie prostaglandinų sintezės inhibitoriai gali trukdyti fotodinaminei PhotoBarr terapijai. Vaistai, kurie mažina krešėjimą, vazokonstrikciją ar trombocitų agregaciją, pvz., tromboksano A₂ inhibitoriai, gali sumažinti fotodinaminės terapijos efektyvumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie porfimerio natrio druskos vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai ir (arba) embriono ar vaisiaus vystymuisi ir (arba) gimdymui ir (arba) postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Porfimerio natrio druskos nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą prieš gydymą, gydymo metu ir paskui bent 90 parų.

Žindymas

Ar porfimerio natrio druskos išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Į žiurkių pieną porfimerio natrio druskos patenka. Prieš pradėdant gydyti, žindymą reikia nutraukti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Gydymo šviesos aplikacijomis pacientuijums gali reikėti sedacijos, todėl būtinas atsargumas. Pacientams, kuriems gydymo šviesa metu buvo taikyta sedacija, vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo profilio suvestinė

Visi PhotoBarr naudojantys pacientai bus jautrūs šviesai ir turės laikytis atsargumo priemonių, kad išvengtų saulės šviesos bei ryškios patalpų šviesos (žr. 4.4 skyrių). Atliekant farmakokinetinius tyrimus, visi 24 sveiki asmenys patyrė jautrumo šviesai reakcijas, kurios, kaip taisyklė, pasireiškė nuo lengvo iki vidutinio laipsnio eriteminiu bėrimu ir edema. Šios reakcijos visų pirma pasireiškė veido, plaštakos ir kaklo srityse, tai yra tuose odos plotuose, kurie yra labiausiai jautrūs ir atviri atsitiktinei saulės šviesai. Kiti retesni odos pažeidimai buvo užfiksuoti srityse, kuriose įvyko tokios jautrumo šviesai reakcijos kaip sumažėjęs plaukų augimas, odos išbalimas, odos mazgeliai, odos raukšlėjimasis ir odos trapumas. Šie požymiai būdingi pseudoporfirijos būklei (laikina, vaistų indukuota odos porfiriya). Šioje studijoje patirtų jautrumo šviesai reakcijų dažnumas ir prigimtis yra nepanašūs į ankstesnius vėžiu sergančių pacientų klinikinio tyrimo užprotokuluotus atvejus (maždaug 20%) ar į spontaniškai užfiksuotus atvejus, kai PhotoBarr naudotas komerciniams tikslams (<20%). Galimas dalykas, kad jautrumo šviesai reakcijų dažnumą lemia užsitęsęs buvimas šviesoje klinikinių tyrimų grupėje ar atsitiktinis buvimas saulėje po išrašymo iš ligoninės. Aktyvesnis sveikų pacientų gyvenimo būdas ir santykinai jaunesnis amžius, lyginant su vėžiu sergančiais pacientais, gali būti papildomu faktoriumi šioms jautrumo šviesai reakcijoms.

Atliekant didelio laipsnio displazijos kontrolinius klinikinius tyrimus buvo palyginta fotodinaminės PhotoBarr terapijos, kartu skiriant ir omeprazolį, grupė su kita grupe, gydyta vien tik omeprazoliu. Pirmoje grupėje buvo 133 pacientai. Dažniausiai pasitaikančios neigiamos reakcijos buvo fotosensityvinės (69%), stemplės stenozė (40%), vėmimas (32%), ne kardiologinės kilmės krūtinės skausmai (20%), karščiavimas (20%), disfagija (19%), vidurių užkietėjimas (13%), dehidratacija (12%) ir pykinimas (11%). Daugelis šių pašalinių reakcijų buvo lengvo ir vidutinio intensyvumo.

b. Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos žemiau, 5 lentelėje, pagal organų klases ir dažnumą. Dažnio apibūdinimai: labai dažni (>1/10); dažni (>1/100, <1/100); nedažni (>1/100, <1/100); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktamas mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Pacientų, gydytų porfimerio natrio druska, nepageidaujamų reakcijų suvestinė

<u>Infekcijos ir infestacijos</u>	
Nedažni:	Bronchitas, nagų grybelinė infekcija, sinusitas, odos infekcija
Dažnis nežinomas:	Plaučių uždegimas
<u>Gerybiniai, piktybiniai ir navikai nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</u>	
Nedažni:	Bazalinių ląstelių karcinoma, šlakai
<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>	
Nedažni:	Leukocitozė
Dažnis nežinomas:	Anemija
<u>Imuninės sistemos sutrikimai</u>	
Dažnis nežinomas:	Padidėjęs jautrumas
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>	
Labai dažni:	Dehidratacija*
Dažni:	Apetito sumažėjimas, elektrolitų disbalansas
Nedažni:	Hipokalemija
<u>Psichikos sutrikimai</u>	
Dažni:	Nerimas, nemiga
Nedažni:	-Neramumas
<u>Nervų sistemos sutrikimai</u>	
Dažni:	Galvos skausmas, parestezija, skonio sutrikimas
Nedažni:	Galvos svaigimas, hipestezija, drebulys
<u>Akių sutrikimai</u>	
Nedažni:	Akies dirglumas, akies edema
Dažnis nežinomas:	Katarakta
<u>Ausies ir labirinto sutrikimai</u>	
Nedažni:	Kurtumas, spengimas ausyse, sunkus užimas ausyse
<u>Širdies sutrikimai</u>	
Dažni:	Tachikardija, skausmas krūtinėje
Nedažni:	Krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, prieširdžių plazdėjimas, diskomfortas krūtinėje
<u>Kraujagyslių sutrikimai</u>	
Nedažni:	Hipertenzija, hemoragija, karščio pylimas, hipotenzija, ortostatinė hipotenzija
Dažnis nežinomas:	Embolija, giliųjų venų trombozė, flebitas
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai</u>	
Dažni:	Eksudacinis pleuritas, faringitas, atelektazė, dusulys
Nedažni:	Dusimo priepuoliai, apsunkintas kvėpavimas, skrepliavimas krauju, hipoksija, nosies užgulimas, aspiracinė pneumonija, produktyvus kosulys, kvėpavimo slopinimas, kvėpavimo takų užgulima, švokščiantis kvėpavimas

<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>	
<i>Labai dažni:</i>	Igyta stemplės stenozė*, vėmimas*, disfagija, vidurių užkietėjimas, šleikštulys*
<i>Dažni:</i>	Žagsėjimas, skausmas nurijant, viduriavimas, dispepsija, stemplės opa, skausmas epigastriumo srityje*, pilvo skausmas, vėmimas krauju, stemplės skausmas, atsirūgimas, melena, rijimo sutrikimas, maisto regurgitacija, abdominalinis rigidiškumas, stemplės spazmai, ezofagitas.
<i>Nedažni:</i>	Laisvi viduriai, opinis ezofagitas, diskomfortas pilve, pilvo pūtimas, apatinės pilvo dalies skausmas, įgyta prievartčio stenozė, lūpų džiūvimas, kolitas, meteorizmas, gastritas, kraujavimas iš virškinimo trakto, blogas burnos kvapas, kraujavimas iš stemplės, stemplės perforacija.
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Trachėjos ir stemplės fistulė, virškinimo trakto nekrozė
<u>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</u>	
<i>Labai dažni:</i>	Jautrumas šviesai
<i>Dažni:</i>	Niežėjimas, išbėrimas, odos trapumas, odos išblukimas, odos opa, eksfoliacinis dermatitas, sausa oda, makulopapulinis odos bėrimas, papulinis bėrimas, randai, odos hiperpigmentacija, odos pažeidimas, odos mazgeliai, dilgėlinė
<i>Nedažni:</i>	Šaltas prakaitas, dermatitas, nenormalus plaukuotumas, padidėjusi hematomų tendencija, keloidiniai randai, naktinis prakaitavimas, fotosensityvinis bėrimas, makulinis bėrimas, žvynelinis bėrimas, šašai, skausmingi randai, baltmės.
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>	
<i>Dažni:</i>	Nugaros skausmas, galūnių skausmas
<i>Nedažni:</i>	Sąnarių kontraktūros, sumažėjusi sąnario judesių amplitudė, krūtinės ląstos skausmas, plantarinis fascitas
<u>Inkstu ir šlapimo takų sutrikimai:</u>	
<i>Nedažni:</i>	Šlapimo susilaikymas
<u>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</u>	
<i>Nedažni:</i>	Ginekomastija
<u>Igimti, šeiminiai ir genetiniai sutrikimai</u>	
<i>Nedažni:</i>	Apgamai
<u>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>	
<i>Labai dažni :</i>	Karščiavimas
<i>Dažni:</i>	Sustingimas, nuovargis
<i>Nedažni:</i>	Karščio jautrumas, injekcijos vietos paraudimas, mieguistumas, negalavimas, periferinė edema, skausmas, temperatūros netoleravimas, silpnumas
<u>Tyrimai</u>	
<i>Dažni:</i>	Svorio sumažėjimas, padidėjusi kūno temperatūra
<i>Nedažni:</i>	Sumažėjęs albuminų kiekis kraujyje, padidėjęs chloridų kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, hemoglobino sumažėjimas, sumažėjusi deguonies koncentracija, bendras baltymų sumažėjimas
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>	
<i>Dažni:</i>	Skausmas po procedūros, įbrėžimai
<i>Nedažni:</i>	Pūslė, kraujavimas po procedūros

* žr. c skyrių.

c. Parinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Grupėje, kurioje fotodinaminė PhotoBarr terapija buvo derinama su Omeprazoliu, iš pasireiškusių sunkių nepageidaujamų reakcijų 44 atvejai (23,1%), kaip manoma, buvo susiję su gydymu. Dažniausiai pasireiškusios, su gydymu susijusios, sunkios nepageidaujamos reakcijos (SNR) buvo

dehidratacija (4%), kurią patyrė 5 pacientai. Dauguma SNR, buvo virškinimo trakto sutrikimai (8% - 11 pacientų), ypač pykinimas (3% - 4 pacientų), vėmimas (3% - 4 pacientams) ir viršutinės pilvo dalies skausmai (2% - 2 pacientų).

Dauguma su gydymu susijusių stemplės stenozų (įskaitant stemplės susiaurėjimus ir striktūras), užregistruotos fotodinaminės PhotoBarr terapijos, derintos su Omeprazoliu, grupėje buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo (92%). Visi striktūrų atvejai buvo siejami su gydymu, iš jų 1% laikomi sunkiais.

12% stemplės striktūrų susiformavo pirmojo gydymo kurso metu. Kai buvo pradėtas antras gydymo kursas, stemplės striktūrų dažnis padidėjo iki 32%, ypač tuose plotuose, kurie jau buvo paveikti pirminio gydymo metu ir pasiekė iki 10% tuose plotuose, kurie buvo paveikti trečio gydymo kurso. Dauguma iš jų buvo nuo lengvo iki vidutinio intensyvumo laipsnio ir galėjo būti gydomi atliekant 1 ar 2 dilatacijas. Aštuoniems procentams pacientų, pažeidimas buvo sunkus ir jiems gydyti prireikė daugybinių (6 - >10) dilatacijų. Steroidų vartojimas negali sumažinti arba eliminuoti stemplės stenozų formavimosi.

4.9 Perdozavimas

PhotoBarr

Pranešimų apie perdozavimą PhotoBarr negauta. Rekomenduojama 2 mg/kg kūno svorio dozė vietoj rekomenduojamo vieno karto buvo injekuota 2 kartus, darant 2 parų pertrauką tarp dozių (10 pacientų) arba 3 kartus per dvi savaites (1 pacientui), tačiau pastebimų nepageidaujamų reakcijų nesukėlė. Perdozavimo įtaka fotosensityvumo trukmei nepastebėta. Perdozavus PhotoBarr, gydymas lazeriu turėtų būti neskiriamas. Perdozavimo atveju pacientas turėtų 90 dienų saugoti savo akis ir odą nuo tiesioginės saulės šviesos bei ryškios patalpų šviesos. Praėjus šiam laikui, pacientas turėtų atlikti liekamojo jautrumo šviesai testą (žr. 4.4 skyrių). Dialize porfimerio natrio druskos pašalinti neįmanoma.

Lazerio šviesa

Keletui pacientų, kuriems buvo diagnozuotas paviršinis endobronchialis navikas, buvo paskirtos lazerio šviesos dozės buvo paskirtos nuo 2 iki 3 kartų didesnės už rekomenduotas. Vienas pacientas patyrė gyvybei pavojingą dusulį, kitiems pastebimų komplikacijų neįvyko. Perdozavus lazerio šviesą, tikėtinas simptomų pasunkėjimas ir sveikų audinių pažeidimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Jautrintojai vartojami fotodinaminei/spindulinei terapijai, ATC kodas – L01X D01

Veikimo mechanizmas

Porfimerio natrio druska yra mišinys porfirino vienetų, sujungtų į dviejų – aštuonių vienetų grandines. Citotoksinis porfimerio natrio druskos poveikis priklauso nuo šviesos ir deguonies. Fotodinaminė porfimerio natrio terapija yra 2 etapų procesas. Pirmasis etapas – intraveninė porfimerio natrio druskos injekcija. Pasišalinimas iš įvairių audinių vyksta per 40–72 valandas, tačiau navikai, oda ir retikuloendotelinės sistemos organai (įskaitant kepenis ir blužnį) sulaiko porfimerio natrio druską ilgesniam laikui. Antrąjį terapijos etapą sudaro pasirinktų audinių apšvitinimas lazerio šviesa, 630 nm ilgio bangomis. Naviko bei displazinių audinių selektyvus gydymas iš dalies vyksta dėl selektyvaus porfimerio natrio druskos susikaupimo juose, bet daugiausiai – dėl selektyvaus šviesos tiekimo. Ląstelių pažeidimas, sąlygotas fotodinaminės porfimerio natrio druskos terapijos, vyksta susidariusių laisvųjų radikalų reakcijų pasėkoje. Jos gali įvykti po to, kai porfimerio natriui absorbavus šviesą, susidaro porfirinų sužadavimo būklė. Reaguojant molekuliniam deguoniui su porfimerio natrio druska, gali būti generuojamas vienantomo deguonies susidarymas. Po to vykstančių laisvųjų radikalų reakcijų pasėkoje gali susidaryti superoksido ir hidroksilo radikalai. Be to, naviko ląstelės žūsta ir dėl išeminės

nekrozės, įvykusios kapiliarų okliuzijos pasėkoje, kuri iš dalies atsiranda dėl tromboksano A_2 išsiskyrimo. Gydytas lazeriu indukuoja ne šiluminį, bet fotocheminį efektą. Nekrotinė reakcija ir su ja susijęs uždegiminis atsakas išsivysto per keletą dienų.

Klinikinis veiksmingumas

Atliekant kontrolinius klinikinius tyrimus, buvo palyginta pacientų grupė ($n=183$), kuriems buvo skirta fotodinaminė PhotoBarr terapija kartu su (omeprazoliu), su kita grupe pacientų ($n=70$), gydytų tik omeprazoliu. Šiam tyrimui tinkantiems pacientams didelio laipsnio Barrett'o stemplės displazija turėjo būti patvirtinta biopsijos tyrimu. Į šią studiją neįtraukti pacientai, kuriems diagnozuotas invazinis stemplės navikas, jei jų anamnezėje buvo ne melanominės kilmės odos navikas, ar navikas, atsiradęs iki stemplės gydymo fotodinamine terapija. Taip pat į šią studiją neįtraukti pacientai, kuriems buvo kontraindikuotina omeprazolio terapija.

Pacientams, parinktiems fotodinaminei terapijai, buvo paskirta intraveninė, 2 mg/kg PhotoBarr injekcija, leidžiant preparatą lėtai, nuo 3 iki 5 minučių. Po to buvo paskirtos viena ar 2 lazerio šviesos aplikacijos. Pirmoji – praėjus 40–50 valandų po injekcijos; antroji, jei buvo indikacijų – praėjus 96–120 valandų po injekcijos. Omeprazolis (20 mg du kartus per dieną) paskirtas mažiausiai 2 dienas prieš PhotoBarr injekciją. Pacientams, kurie buvo atrinkti į omeprazolio terapijos grupę, skirta 20 mg du kartus per dieną omeprazolio oraliniai tyrimo -metu.

Pacientai buvo nuosekliai tiriami, kas 3 mėnesius atliekant endoskopinę biopsiją, kol 4, iš eilės sekančių tyrimų rezultatai parodė, kad didelio laipsnio displazijos nebeliko. Po to tyrimai buvo atliekami du kartus per metus, kol iš paskutinio užregistruoto paciento buvo gauti mažiausiai 24 mėnesių tyrimo rezultatai.

Fotodinaminė PhotoBarr terapija, kartu skiriant omeprazolį, buvo efektyvi, gydant didelio laipsnio Barrett'o stemplės displaziją. Galutinio tyrimo, kuris buvo atliktas praėjus mažiausiai 24 mėnesiams, duomenimis, pastarojoje grupėje didelio laipsnio displazija buvo pašalinta statistiškai patikimamam skaičiui (77%), lyginant su 39% pacientų, gydytų tik omeprazoliu ($p<0,0001$). Penkiasdešimt dviems procentams pirmosios grupės pacientų plokščiasis epitelis buvo normalus, tuo tarpu 59% displazijos nebuvo, palyginti atitinkamai su 7% ir 14% antrosios grupės pacientų ($p<0,0001$). Šie rezultatai patvirtinti stebint mažiausiai 6 mėnesius tuos 72% pacientų, kuriems po fotodinaminės PhotoBarr terapijos ir gydymo omeprazoliu nustatytas didelio laipsnio displazijos išnykimas, palyginti su 31% pacientų, gydytų tik omeprazoliu. Keturiasdešimt vienas procentui pacientų plokščiasis epitelis buvo normalus, o 49% displazijos nebuvo.

Galiausiai, praėjus mažiausiai dviem metams, 13% pirmosios grupės pacientų ir 28% antrosios grupės pacientų susirgimas progresavo iki vėžio. Tokių pirmosios grupės pacientų santykis buvo statistiškai mažesnis nei antrosios grupės pacientų ($p=0,0060$). Išgyvenamumo kreivės parodo, kad viso priežiūros laikotarpio pabaigoje pacientams, kuriems buvo taikyta fotodinaminė PhotoBarr terapija ir kartu skirtas Omeprazolis, tikimybė išvengti vėžio buvo 83%. Tuo tarpu pacientams, kuriems buvo skirtas tik Omeprazolis, tokia tikimybė buvo 53%. Šių dviejų gydymo grupių išgyvenimo kreivių palyginimas parodė statistiškai reikšmingą skirtumą ($p=0,0014$) tarp dviejų grupių kreivių, rodančių pastebimą ligos progresavimo iki vėžio susilaikymą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Porfimerio natrio druskos farmakokinetikos tyrimas buvo atliktas 12 endobronchiniu vėžiu sergančių pacientų, ir 23 sveikų asmenų (11 vyrų ir 12 moterų) organizme. Tiriamiesiems buvo lėtai į veną įjekuota 2 mg/kg kūno svorio porfimerio natriodruskos dozė. Plazmos mėginiai buvo imami iki 56 dienų (iš pacientų) arba 36 dienų (iš savanorių) po injekcijos.

Pacientų vidutinė didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) buvo 79,6 $\mu\text{g/ml}$ (C.V. 61%, 39–222 ribose), savanorių C_{max} buvo 40 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{inf} 2400 $\mu\text{g/h/ml}$.

Pasiskirstymas

In vitro maždaug 90% porfimerio natrio druskos prisijungia prie baltymų, prisijungimas nuo koncentracijos, jeigu ji yra 20 - 100 µg/ml, nepriklauso.

Eliminacija

Porfimerio natrio druska iš pacientų organizmo išsiskiria lėtai, vidutiniškai koncentracija mažėja 0,859 ml/h/kg (C.V. 53%).

Koncentracijos mažėjimas serume buvo biekspontentinis, su lėta pasiskirstymo faze ir labai ilga eliminacijos faze, kuri prasidėjo praėjus vidutiniškai 24 valandoms po injekcijos. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) pacientų organizme buvo 21,5 dienos (CV 26 %, svyravimo ribos: 264-672) savanorių – 17 dienų .

Specialių grupių pacientai

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimo įtaka porfimerio natrio druskos ekspozicijai, netirta (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Lytis neturėjo įtakos farmakokinetinėms savybėms, išskyrus t_{max} , kuris buvo apytiksliai 1,5 valandos moterims ir 0,17 valandos vyrams. Fotoaktyvacijos, vykstančios praėjus 40-50 valandų po injekcijos metu, porfimerio natrio druskos farmakokinetika vyrų ir moterų organizme buvo labai panaši.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Genotoksinio tyrimo duomenimis, neveikiamas šviesos porfimerio natrio druska genų mutacijos nesukelia. Kai kurių *in-vitro* tyrimų duomenimis, aktyvuota šviesos porfimerio natrio druska sukelia genų mutaciją.

Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimo duomenų nepakanka, kad manyti, jog porfimerio natrio druska nekelia grėsmės nėštumui, nes aktyvacija šviesa nebuvo naudota. Atliekant šiuos tyrimus, žiurkėms ir triušiams pasireiškė fetotoksinis, tačiau ne teratogeninis poveikis, tik skiriant didesnes intravenines dozes (≥ 4 mg/kg) ir dažniau (kasdien), negu naudojant klinikoje.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad sudedamosios PhotoBarr preparato dalys išskiriamos daugiausiai su išmatomis

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Druskos rūgštis (pH nustatyti)

Natrio hidroksidas (pH nustatyti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Milteliai: 3 metai

Po ištirpinimo: naudoti nedelsiant (3 valandų laikotarpyje)

Ištirpinus, PhotoBarr turi būti vartojamas nedelsiant (3 valandų laikotarpyje) ir saugojamas nuo šviesos. Cheminis ir fizikinis paruošto naudojimo tirpalo stabilumas 23 °C išliko 3 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu, produktas turėtų būti vartojamas nedelsiant. Jei paruoštas preparatas nevartojamas tuoj pat, atsakomybė dėl jo laikymo laiko ir būklės prieš vartojimą tenka vartotojui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, preparato vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti buteliuką gamintojo išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

75 mg miltelių buteliuke (I tipo stiklas, 40 ml talpos) su pilku butilo kamščiu.

Pakuotės dydis: 1 buteliukas

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tirpinimas

PhotoBarr 75 mg buteliuko turinys turi būti tirpinamas 31,8 ml 5% gliukozės intraveninio injekcinio tirpalo. Galutinė porfimerio natrio druskos injekcinio tirpalo koncentracija yra 2,5 mg/ml.

Kitų tirpiklių nenaudoti. Nemaišyti PhotoBarr su kitais vaistais tame pačiame tirpale.

Tam, kad pacientas gautų reikiamą 2 mg/kg dozę, turi būti ištirpintas pakankamas buteliukuose esančio PhotoBarr kiekis. Daugumai pacientų (sveriančių ne daugiau kaip 75 kg) pakaks dviejų 75 mg PhotoBarr buteliukų. Kiekvienam papildomam 7,5 kilogramų masės reikės vieno papildomo 15 mg PhotoBar buteliuko .

Išsiliejimai ir atliekų tvarkymas

Išsiliejusį PhotoBarr preparatą reikia nušluostyti drėgna šluoste. Būtina saugotis, kad preparato nepatektų ant odos ar į akis, kadangi aplikuoiant šviesą, gali pasireikšti padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos. Rekomenduojame mūvėti gumines pirštines ir būti su akių apsauga.

PhotoBarr skirtas tik vienkartiniam naudojimui, nesuvartotas tirpalas turi būti sunaikintas.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsitiktinė ekspozicija PhotoBarr nėra nei pirminis akių, nei pirminis odos dirgiklis. Tačiau kadangi jis didina jautrumą šviesai, todėl, veikiant ryškiai šviesiai, PhotoBarr gali lemti akių ir (arba) odos dirginimą. Ruošiant tirpalą ir (arba) jį švirkščiant, reikia saugotis, kad preparato nepatektų ant odos ar į akis. Po atsitiktinės ekspozicijos, kaip ir perdozavimo atvežį būtina apsaugoti nuo ryškios šviesos.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/272/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo patvirtinimo data: 2004 m. kovo 25 d.

Naujausios pataisos data: 2009 m. kovo 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ
SERIJOS IŠLEIDIMĄ
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Prancūzija

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

• SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) mokomosios medžiagos dalis turi suderinti su valstybinėmis kompetetingoms institucijoms, kad būtų užtikrinta, kad visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie numato skirti arba (ir) išduoti PhotoBarr, bus aprūpinti pakuote, kurioje yra:

- gairės preparato skiriantiems gydytojams;
- skaidrių komplektas preparato skiriantiems gydytojams;
- vartojimo ir stebėjimo gairės sveikatos priežiūros specialistams;
- išpėjamoji paciento kortelė;
- gairės pacientams;

Pagrindiniai elementai, kurie turi būti įtraukti į mokomąją medžiagą

Gairės ir skaidrių komplektas preparato skiriančiam gydytojui:

- Mokomoji programa yra suplanuota taip, kad padėtų gydytojams optimizuoti gydymo porfimeriu naudos ir rizikos santykį.
- Porfimeriu NEGALIMA gydyti pacientų:
 - o kurie serga sunkia kepenų liga,
 - o kuriems jei tarp stemplės ir trachėjos arba brobchų yra fistulių,
 - o kuriems įtariama, kad yra stambiųjų kraujagyslių erozija.
- Pacientus, sergančius vidutinio sunkumo kepenų liga, reikia gydyti atsargiai.
- Prieš pradedant gydyti:
 - o reikia patikrinti paciento odos tipą,
 - o pacientai turi žinoti, kad porfimerio pusinės eliminacijos trukmė yra ilga ir kad šį preparatą akyviną šviesą,
 - o pacientai 60-90 parų po gydymo turi vengti šviesos poveikio,
 - o visi pacientai turi žinoti, kad ultravioletinių (UV) spindulių blokavimas nėra veiksmingas matomos šviesos, kuri aktyvina porfimerą, blokavimavimo būdas,
 - o pacientai turi žinoti galimus rizikos veiksnius (odos fototipą ir kepenų pažeidimą),
 - o pacientams reikia nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją patarimo, jeigu gydymo porfimeriu metu arba jį pabaigus, pasireiškia požymiai ar simptomai, rodantys jautrumą šviesai.

Vartojimo ir stebėjimo gairės sveikatos priežiūros specialistams

- Svarbu tiksliai ir tinkamai laikytis porfimerio tirpinimo ir injekavimo nurodymų.

- Svarbu parinkti tinkamą šviesos dozę ir tinkamai nustatyti lazerį.
- Nesuvertotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.
- Sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti nepageidaujamą poveikį, kuris gali pasireikšti gydymo metu ar tuoj pat po jo, ir kaip jį gydyti.
- Pacientus reikia įspėti apie galimą ilgalaikį nepageidaujamą poveikį, ypač jautrumą šviesai, ir būtinumą kreiptis į gydytoją, jeigu jis pasireiškia.
- Į paciento kortelę įrašyti paciento odos tipą ir injekcijos datą.

Ispėjamoji paciento kortelė

- Šią kortelę reikia parodyti bet kokiam pacientą gydančiam gydytojui,
- Kad PhotoBarr:
 - o po injekcijos organizme išlieka 60-90 parų,
 - o aktyvinamas matoma šviesa,
 - o didina fotosensitivumo (jautrumo šviesai) riziką,
 - o daugumoje atvejų sukelia paveiktos odos paraudimą ir nemalonų pojūtį, tačiau galimas ir sunkus jautrumas šviesai,
 - o komerciniai preparatai nuo saulės yra neveiksmingi saugant nuo jautrumo šviesai,
 - o jautrumo šviesai galima išvengti tik 90 parų po PhotoBarr injekcijos apsisaugant nuo saulės poveikio.
- Jūsų negalima gydyti PhotoBarr, jeigu sergate sunkia kepenų liga (pvz., ciroze).
- Jums turi nustatyti odos tipą.
- Vieta kortelėje, kurioje gydytojas įrašo odos tipą ir injekcijos datą.

Gairės pacientams

- Trumpa informacija apie Barrett'o stemplę ir didelio laipsnio displaziją.
- Kas yra fotodinaminė terapija
- **Prieš** pradedant gydyti, pacientai turi informuoti gydytoją, jeigu serga sunkia kepenų liga.
- Kad PhotoBarr:
 - o po injekcijos organizme išlieka 60-90 parų,
 - o aktyvina matoma šviesa,
 - o padidina fotosensitivumo (jautrumo šviesai) riziką,
 - o daugumoje atvejų sukelia paveiktos odos paraudimą ir nemalonų pojūtį, tačiau galimas ir sunkus jautrumas šviesai,
 - o komerciniai preparatai nuo saulės yra neveiksmingi saugant nuo jautrumo šviesai.
- Jautrumo šviesai galima išvengti tik 90 parų po PhotoBarr injekcijos apsisaugant nuo saulės poveikio.
- Svarbu, kad pacientai informuotų savo gydytoją, jeigu po gydymo PhotoBarr patiria saulės poveikį.
- Yra tam tikras nepageidaujamas poveikis, apie kurį pacientas turi žinoti.

• KITOS SĄLYGOS

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) įsipareigoja atlikti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrumo veiklą, aprašytus Farmakologinio budrumo plane, kaip nurodyta Rizikos valdymo plano (RVP) 1.3 versijoje, pateiktoje Paraiškos rinkodaros teisei suteikti modulyje 1.8.2, ir kiekviename kitame atnaujintame RVP, suderintame su CHMP.

Kaip nurodoma CHMP gairėse dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas kartu su periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas:

- gavus naujos informacija, kuri gali įtakoti esamą Saugumo specifikaciją, Farmakologinio budrumo planą ar rizikos mažinimo veiklą;
- per 60 dienų nuo svarbaus (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) darbo etapo įvykdymo,
- EMEA pareikalavus.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neregistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**15 mg buteliukų kartono dėžutė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PhotoBarr 15 mg milteliai injekciniam tirpalui
Porfimerio natrio druska

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke yra 15 mg porfimerio natrio druskos.
Miltelius ištirpinus, kiekviename tirpalo ml yra 2,5 mg porfimerio natrio druskos..

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (pH nustatyti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C.
Laikyti buteliuką gamintojo išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Ištirpintą preparatą saugoti nuo šviesos poveikio, jis tinkamumas vartoti 3 valandas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/04/272/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**15 mg - 7 ml buteliukas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

PhotoBarr 15 mg milteliai injekciniam tirpalui
Porfimerio natrio druska
Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

15 mg

6. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
75 mg buteliukų kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PhotoBarr 75 mg milteliai injekciniam tirpalui
Porfimerio natrio druksa

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename buteliuke yra 75 mg porfimerio natrio druskos.
Miltelius ištirpinus, kiekviename tirpalo ml yra 2,5 mg porfimerio natrio druskos..

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (pH nustatyti).

4 FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną
Prieš naudojimą skaityti informacinį lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C.
Laikyti buteliuką gamintojo išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Ištirpintą preparatą saugoti nuo šviesos spindulių jis tinkamumas vartoti 3 valandas.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/04/272/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**75 mg - 40 ml buteliukas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

PhotoBarr 75 mg milteliai injekciniam tirpalui
Porfimerio natrio druska
Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

75 mg

6. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

PhotoBarr 15 mg milteliai injekciniam tirpalui Porfimerio natriis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra PhotoBarr ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PhotoBarr
3. Kaip vartoti PhotoBarr
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PhotoBarr
6. Kita informacija

1. KAS YRA PHOTOBARR IR KAM JIS VARTOJAMAS

PhotoBarr yra šviesos aktyvinamas medikamentas, vartojamas fotodinaminei terapijai, derinant su nedeginančia raudonąja lazerio šviesa.

PhotoBarr vartojamas didelio laipsnio Bareto stemplės displazinai (ląstelėms, kuriose yra atipinių pokyčių, didinančių vėžio atsiradimo riziką), naikinti.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT PHOTOBARR

PhotoBarr vartoti negalima:

- jei yra alergija (padidėjęs jautrumas) porfimerio natrio druskai, kitiems porfirinams arba bet kuriai pagalbinei PhotoBarr medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje, "PhotoBarr -sudėtis");
- jei sergate porfirija;
- jei tarp stemplės ir kvėpavimo takų yra patologinis kanalas (fistulė);
- jei yra stemplės venų varikozė ar kitų stambių kraujagyslių erozija;
- jei yra stemplės opa;
- jei sergate sunkiu kepenų arba inkstų funkcijos nepakankamumu

Specialių atsargumo priemonių reikia

Informuokite savo gydytoją:

- jeigu vartojate kitų medikamentų (žr. žemiau);
- jeigu yra inkstų ar kepenų sutrikimų;
- jeigu kraujo giminaičiams yra (buvo) katarakta;
- jeigu esate 75 metų arba vyresnis;
- jeigu sergate ar sirgote sunkia širdies ar plaučių liga.

PhotoBarr nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie kiti vaistai gali padidinti jautrumo šviesai reakcijų riziką, pavyzdžiui, antibiotikai ir (arba) vaistiniai preparatai nuo diabeto.

PhotoBarr vartojimas su maistu ir gėrimais

Lazerio šviesos aplikacijos apsunkina rijimą (skausmas, pykinimas ir vėmimas). Todėl keletą dienų (kai kuriais atvejais iki 4 savaičių) turėsite vartoti skystą maistą.

Jei negalėsite valgyti ar gerti arba kartosis vėmimas, grįžkite į gydymo įstaigą, kad Jus ištirtų gydytojas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

PhotoBarr nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą prieš gydymą, gydymo metu ir paskui bent 90 dienų.

Prieš gydymą PhotoBarr kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

Gydymo šviesos aplikacijomis metu jums gali būti taikoma sedacija. Tokiu atveju, turite vengti bet kokios veiklos, kuriai atlikti reikalingas budrumas, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

3. KAIP VARTOTI PHOTOBARR

Kaip veikia fotodinaminė terapija?

Vienas FDT kursas yra viena PhotoBarr injekcija ir viena arba dvi lazerio šviesos aplikacijos. Kad sustiprėtų atsakas, gali prireikti net kelių FDT kursų, tarp kurių turi būti mažiausiai 90 dienų pertrauka.

PhotoBarr injekcija. Jums į veną suleis vieną PhotoBarr dozę (2 mg kilogramui kūno svorio), o po 40-50 valandų paveiks raudonąją lazerio šviesa. Rausvai rudą tirpalą lėtai, per 3-5 minutes suleis į veną.

Švitinimas lazerio šviesa. Raudonąją lazerio šviesą ant pažeistos vietos (nedeGINančią) endoskopu (prietaisu, skirtu iš vidaus apžiūrėti tam tikras kūno dalis) aplikuos Jūsų gydytojas. Praėjus 96-120 valandų po pradinės PhotoBarr injekcijos, Jums gali būti daroma antra lazerio šviesos aplikacija. Kartu su lokaliai veikiančiais anestetikais Jums skirs raminamųjų vaistų, kad susilpnėtų nemalonūs pojūtis.

Jei praleidote gydymo lazerio šviesa seansą

Kad ši terapija būtų veiksminga, reikalingas tiek medikamentas, tiek lazerio šviesa. Jeigu supratote, kad praleidote savo vizitą lazeriniam gydymui, nedelsdami susisieki su savo gydytoju. Jis nuspręs, kaip tęsti gydymą.

Kaip išvengti jautrumo šviesai reakcijos?

Jautrumo šviesai reakcijos yra labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis daugiau nei 2 iš 3 gydomų žmonių). Jis dažniausiai reiškiasi kaip nudegimas saulėje, pavyzdžiui, silnu atidengtos odos, dažniausiai veido bei plaštakų, paraudimu. Po PhotoBarr injekcijos, Jūs turite **90 dienų**

imtis atsargumo priemonių, saugančių akis ir odą nuo šviesos poveikio. Jeigu turite kepenų veiklos sutrikimų, šis periodas gali būti ilgesnis.

Kadangi, PhotoBarr aktyvina raudonieji spinduliai, todėl preparatai nuo saulės nudegimo, apsaugantys nuo UV (ultravioletinių) spindulių, nuo jautrumo šviesai reakcijų neapsaugos.

Tiesioginė saulės šviesa

Prieš PhotoBarr injekciją būkite tikri, kad Jūsų namuose yra tinkama prieblanda ir nuo ryškios saulės šviesos saugančios užuolaidos. Jei dienos metu Jūs išeinate į lauką (netgi jei diena debesuota arba važiuojate transporo priemonėje) turite imtis šių apsauginių priemonių:

- uždenkite kiek galima daugiau odos marškiniais ilgomis rankovėmis, kelnėmis, kojinėmis, pirštinėmis, batais bei plačiabryle skrybėle;
- apsaugokite akis tamsiais akiniais nuo saulės;
- prisiminkite, kad ateidami į priėmimą turite pasiimti apsauginius drabužius bei akinius nuo saulės, nes po PhotoBarr injekcijos Jūs tapsite jautrus šviesai.

Patalpų šviesa

Venkite tiesioginio ryškios patalpų šviesos, įskaitant stomatologinių lempų, operacinės lempų, arti esančių ir gaubto neturinčių elektros lempučių bei neono lempų poveikio.

Vis dėlto tam, kad pagreitetų natūrali medikamento inaktyvacija Jūsų organizme, patariama atidengti odą normalaus intensyvumo patalpų šviesoje. Jūs neturite būti užtamsintame kambaryje.

Odos jautrumo šviesai tyrimas

Praėjus maždaug 90 dienų po PhotoBar injekcijos, savo odos jautrumą šviesai turite patikrinti tokiu būdu:

iškirpti 5 cm (2 colių) skylę popieriniame maišelyje ir uždėti jį ant plaštakos ar alkūnės (bet ne ant veido).

Leiskite, kad nedidelį odos plotelį saulės šviesa veiktų 10 minučių.

Po vienos paros patikrinkite, ar ant atidengtos odos plotelio neatsirado raudonų dėmių, patinimo ar pūslių.

- Jei ant atidengtos odos pokyčių neatsirado, palaipsniui galima grįžti prie įprastos veiklos lauke, ribojant buvimą saulėje vidurdienio valandomis.
- Jei bet kuris iš aukščiau minėtų požymių atsirado, turite toliau saugotis ryškios šviesos dar 2 savaites, o po to vėl kartoti odos jautrumo tyrimą.

Jeigu vykstate atostogauti ten, kur saulės šviesos intensyvumas yra didesnis, nepamirškite pakartoti odos jautrumo tyrimo, ypač, jei kuris nors odos plotas nebuvo atidengtas saulės šviesai nuo gydymo PhotoBarr pradžios.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

PhotoBarr, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Visi pacientai, kurie gydomi PhotoBarr, bus jautrūs šviesai ir turės imtis atsargumo priemonių, kad išvengtų tiesioginės saulės šviesos ar ryškios patalpų šviesos (žr. „*Kaip išvengti jautrumo šviesai reakcijos*“).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jeigu pastebėjote regėjimo pakitimus (kreipkitės į savo akių ligų gydytoją);
- jei visiškai negalėsite nuryti ar nuolat kartosis vėmimas.

Šalutinis poveikis gali pasireikšti tam tikrų dažniu, kurio apibūdinimas nurodytas žemiau esančioje lentelėje.

Labai dažnas	Pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 gydomų pacientų
Dažnas	Pasireiškia 1 – 10 iš 100 gydomų pacientų
Nedažnas	Pasireiškia 1 - 10 iš 1 000 gydomų pacientų
Retas	Pasireiškia 1 – 10 iš 10 000 gydomų pacientų
Labai retas	Pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 gydomų pacientų
Dažnis nežinomas:	Negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

Labai dažnas poveikis:

- karščiavimas,
- jautrumo šviesai reakcijos (žr. 3 skyrių),
- vėmimas, pykinimas,
- stemplės susitraukimas, apsunkintas skausmingas rijimas,
- vidurių užkietėjimas, dehidracija.

Dažnas poveikis:

- nugaros skausmas, kojų ir rankų skausmas, su gydymo sukeltas skausmas,
- galvos skausmas, nervingumas, dilgčiojimas, miego sutrikimas,
- pilvo rigidiškumas, pilvo skausmas, vėmimas krauju,
- stemplės sutrikimai, tokie kaip opos, dirginimas arba susiaurėjimas,
- skystos išmatos, tamsios deguto spalvos išmatos, gerklės skausmas, žagsulys, raugulys.
- skysčių kaupimasi krūtinės ląstoje, krūtinės skausmas, dusulys, drebulys dėl stipraus karščiavimo, šalčio krėtimas,
- kūno svorio sumažėjimas, apetito sumažėjimas, nuovargis, skonio pojūčio sutrikimas,
- odos opa, išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, spalvos pokytis, įdrėskimai, randai, audinio pokyčiai, mazgeliai ar labai mažos cistos, sausa ir silpna oda.

Nedažnas poveikis:

- apsunkintas kvėpavimas, sumažėjusi deguonies koncentracija, dusinimas, kvėpavimo takų patinimas, skysto sankaupa kvėpavimo takuose, dusulys fizinės veiklos metu, švokščiantis kvėpavimas, didesnio skreplių kiekio atkosėjimas, atsikosėjimas krauju, nosies užgulimas,
- infekcinė plaučių liga, sinusitas,
- krūtinės ląstos skausmas arba širdies smūgis, didelis arba mažas kraujospūdis, nemalonūs pojūtis krūtinėje,
- nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, tarp jų, baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas, kalio kiekio kraujyje sumažėjimas,
- kraujavimas, kraujo netekimas, polinkio į mėlynės padidėjimas,
- ginekomastija (krūtų padidėjimas vyrams), negalėjimas nusišlapinti, temperatūros netoleravimas, šaltas prakaitas, naktinis prakaitavimas,.
- bendrasis patinimas, bendrasis skausmas, krūtinės ląstos skausmas, sąnarių sustingimas, kulno uždegimas,
- virpulys, neramumas, galvos svaigimas, tirpulis, veido paraudimas, silpnumas, bloga savijauta,

- apkurimas, spengimas ausyse, akių patinimas, akių skausmas, išbėrimas, injekcijos vietos paraudimas, grybelinė nagų liga, odos infekcija, pūslės, odos niežulys, injekcijos vietos odos sustorėjimas, rando skausmas, šašas, odos apgamai, nenormalus plaukų augimas.

Nepageidaujamas poveikis, kurio dažnis nežinomas

- plaučių infekcija
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis kraujyje
- katarakta
- pažeidimas žarnyne, nenormali anga tarp kvėpuojamosios gerklės ir stemplės
- alerginė reakcija
- kraujo krešuliai kraujagyslėse, kraujo arterijų užsikimšimas, venų uždegimas

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI PHOTOBARR

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, PhotoBarr vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpintą PhotoBarr reikia leisti nedelsiant (3 valandų laikotarpiu) ir saugoti nuo šviesos. Įrodyta, kad paruošto tirpalo, laikomo 23 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 3 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą tirpalą reikia listi nedelsiant. Jei jis tuoj pat neinjekuojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako gydantis medikas.

6. KITA INFORMACIJA

PhotoBarr sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra porfimerio natrio druska. Kiekviename buteliuke yra 75 mg porfimerio natrio druskos.
- Pagalbinės medžiagos yra vandenilio chlorido rūgštis ir (ar) natrio hidroksidas (pH nustatyti).

PhotoBarr-išvaizda ir kiekis pakuotėje

Porfimerio natrio druska yra rausvai rudi milteliai injekciniam tirpalui.

Vienoje pakuotėje yra vienas preparato buteliukas.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

PhotoBarr 75 mg milteliai injekciniam tirpalui Porfimerio natriis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra PhotoBarr ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PhotoBarr
3. Kaip vartoti PhotoBarr
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PhotoBarr
6. Kita informacija

1. KAS YRA PHOTOBARR IR KAM JIS VARTOJAMAS

PhotoBarr yra šviesos aktyvinamas medikamentas, vartojamas fotodinaminei terapijai., derinant su nedeginančia raudonąja ir lazerio šviesa.

PhotoBarr vartojamas didelio laipsnio Bareto stemplės displazinai (ląstelėms, kuriose yra atipinių pokyčių, didinančių vėžio atsiradimo riziką), naikinti.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT PHOTOBARR

PhotoBarr vartoti negalima:

- jei yra alergija (padidėjęs jautrumas) porfimerio natrio druskai, kitiems porfirinams arba bet kuriai pagalbinei PhotoBarr medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje, „PhotoBarr -sudėtis“);
- jei sergate porfirija;
- jei tarp stemplės ir kvėpavimo takų yra patologinis kanalas (fistulė);
- jei yra stemplės venų varikozė ar kitų stambių kraujagyslių erozija;
- jei yra stemplės opa;
- jei sergate sunkiu kepenų arba inkstų funkcijos nepakankamumu

Specialių atsargumo priemonių reikia

Informuokite savo gydytoją:

- jeigu vartojate kitų medikamentų (žr. žemiau);
- jeigu yra inkstų ar kepenų sutrikimų;
- jeigu kraujo giminaičiams yra (buvo) katarakta;
- jeigu esate 75 metų arba vyresnis;
- jeigu sergate ar sirgote sunkia širdies ar plaučių liga.

PhotoBarr nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie kiti vaistai gali padidinti jautrumo šviesai reakcijų riziką, pavyzdžiui, antibiotikai ir (arba) vaistiniai preparatai nuo diabeto.

PhotoBarr vartojimas su maistu ir gėrimais

Lazerio šviesos aplikacijos apsunkina rijimą (skausmas, pykinimas ir vėmimas). Todėl keletą dienų (kai kuriais atvejais iki 4 savaičių) turėsite vartoti skystą maistą.

Jei negalėsite valgyti ar gerti arba kartosis vėmimas, grįžkite į gydymo įstaigą, kad Jūs ištirtų gydytojas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

PhotoBarr nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą prieš gydymą, gydymo metu ir paskui bent 90 dienų. Prieš gydymą PhotoBarr kūdikio maitinimą krūtimi reikia nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. .

Gydymo šviesos aplikacijomis metu jums gali būti taikoma sedacija. Tokiu atveju, turite vengti bet kokios veiklos, kuriai atlikti reikalingas budrumas, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

3. KAIP VARTOTI PHOTOBARR

Kaip veikia fotodinaminė terapija?

Vienas FDT kursas yra viena PhotoBarr injekcija ir viena arba dvi lazerio šviesos aplikacijos. Kad sustiprėtų atsakas, gali prireikti net trijų FDT kursų, tarp kurių turi būti mažiausiai 90 dienų pertrauka.

PhotoBarr injekcija: Jums į veną suleis vieną PhotoBarr dozę (2 mg kilogramui kūno svorio), o po 40-50 valandų paveiks raudonąją lazerio šviesą. Rausvai rudą tirpalą lėtai, per 3-5 minutes suleis į veną.

Švitinimas lazerio šviesa: Raudonąją lazerio šviesą ant pažeistos vietos (nedeeginančią) endoskopu (prietaisu, skirtu iš vidaus apžiūrėti tam tikrą kūno dalį) aplikuos Jūsų gydytojas. Praėjus 96-120 valandų po pradinės PhotoBarr injekcijos, Jums gali būti daroma antra lazerio šviesos aplikacija. Kartu su lokaliai veikiančiais anestetikais Jums skirs raminamųjų vaistų, kad susilpnėtų nemalonūs pojūtis.

Jei praleidote gydymo lazerio šviesa seansą

Kad ši terapija būtų veiksminga, reikalingas tiek medikamentas, tiek lazerio šviesa. Jeigu supratote, kad praleidote savo vizitą lazeriniam gydymui, nedelsdami susisieki su savo gydytoju. Jis nuspręs, kaip tęsti gydymą.

Kaip išvengti jautrumo šviesai reakcijos?

Jautrumo šviesai reakcijos yra labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis daugiau nei 2 iš 3 gydomų žmonių). Jis dažniausiai reiškiasi kaip nudegimas saulėje, pavyzdžiui, silnu atidengtos odos, dažniausiai veido bei plaštakų, paraudimu. Po PhotoBarr injekcijos, Jūs turite **90 dienų** imtis atsargumo priemonių, saugančių akis ir odą nuo šviesos poveikio. Jeigu turite kepenų veiklos sutrikimų, šis periodas gali būti ilgesnis.

Kadangi, PhotoBarr aktyvina raudonieji spinduliai, todėl preparatai nuo saulės nudegimo, apsaugantys nuo UV (ultravioletinių) spindulių, nuo jautrumo šviesai reakcijų neapsaugos.

Tiesioginė saulės šviesa:

Prieš PhotoBarr injekciją būkite tikri, kad Jūsų namuose yra tinkama prieblanda ir nuo ryškios saulės šviesos saugančios užuolaidos. Jei dienos metu Jūs išeinate į lauką (netgi jei diena debesuota arba važiuojate transporo priemonėje) turite imtis šių apsauginių priemonių:

- uždenkite kiek galima daugiau odos marškiniais ilgomis rankovėmis, kelnėmis, kojiniėmis, pirštinėmis, batais bei plačiabryle skrybėle;
- apsaugokite akis tamsiais akiniais nuo saulės;
- prisiminkite, kad ateidami į priėmimą turite pasiimti apsauginius drabužius bei akinius nuo saulės, nes po PhotoBarr injekcijos Jūs tapsite jautrus šviesai.

Patalpų šviesa

Venkite tiesioginio ryškios patalpų šviesos, įskaitant stomatologinių lempų, operacinės lempų, arti esančių ir gaubto neturinčių elektros lempučių bei neono lempų, poveikio.

Vis dėlto tam, kad pagreitėtų natūrali medikamento inaktyvacija Jūsų organizme, patariama atidengti odą normalaus intensyvumo patalpų šviesoje. Jūs neturite būti užtamsintame kambaryje.

Odos jautrumo šviesai tyrimas

Praėjus maždaug 90 dienų po PhotoBarr injekcijos, savo odos jautrumą šviesai turite patikrinti tokiu būdu:

iškirpti 5 cm (2 colių) skylę popieriniame maišelyje ir uždėti jį ant plaštakos ar alkūnės (bet ne ant veido).

Leiskite, kad nedidelį odos plotelį saulės šviesa veiktų 10 minučių.

Po vienos paros patikrinkite, ar ant atidengtos odos plotelio neatsirado raudonų dėmių, patinimo ar pūslių.

- Jei ant atidengtos odos pokių neatsirado, palaipsniui galima grįžti prie įprastos veiklos lauke, ribojant buvimą saulėje vidurdienio valandomis.
- Jei bet kuris iš aukščiau minėtų požymių atsirado, turite toliau saugotis ryškios šviesos dar 2 savaites o po to vėl kartoti odos jautrumo tyrimą.

Jeigu vykstate atostogauti ten, kur saulės šviesos intensyvumas yra didesnis, nepamirškite pakartoti odos jautrumo tyrimo, ypač, jei kuris nors odos plotas nebuvo atidengtas saulės šviesai nuo gydymo PhotoBarr pradžios.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

PhotoBarr, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Visi pacientai, kurie gydomi PhotoBarr, bus jautrūs šviesai ir turės imtis atsargumo priemonių, kad išvengtų tiesioginės saulės šviesos ar ryškios patalpų šviesos (žr. „Kaip išvengti jautrumo šviesai reakcijos“).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jeigu pastebėjote regėjimo pakitimus (kreipkitės į savo akių ligų gydytoją);
- jei visiškai negalėsite nuryti ar nuolat kartosis vėmimas.

Šalutinis poveikis gali pasireikšti tam tikrų dažniu, kurio apibūdinimas nurodytas žemiau esančioje lentelėje.

Labai dažnas	Pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 gydomų pacientų
Dažnas	Pasireiškia 1 – 10 iš 100 gydomų pacientų
Nedažnas	Pasireiškia 1 - 10 iš 1 000 gydomų pacientų
Retas	Pasireiškia 1 – 10 iš 10 000 gydomų pacientų
Labai retas	Pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 gydomų pacientų
Dažnis nežinomas:	Negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

Labai dažnas poveikis:

- karščiavimas,
- jautrumo šviesai reakcijos (žr. 3 skyrių),
- vėmimas, pykinimas
- stemplės susitraukimas, apsunkintas skausmingas rijimas
- vidurių užkietėjimas, dehidracija

Dažnas poveikis:

- nugaros skausmas, kojų ir rankų skausmas, su gydymo sukeltas skausmas,
- galvos skausmas, nervingumas, dilgčiojimas, miego sutrikimas,
- pilvo rigidiškumas, pilvo skausmas, vėmimas krauju,
- stemplės sutrikimai, tokie kaip opos, dirginimas arba susiaurėjimas,
- skystos išmatos, tamsios deguto spalvos išmatos, gerklės skausmas, žagsulys, raugulys.
- skysčių kaupimąsi krūtinės ląstoje, krūtinės skausmas, dusulys, drebulys dėl stipraus karščiavimo, šalčio kėtimas,
- kūno svorio sumažėjimas, apetito sumažėjimas, nuovargis, skonio pojūčio sutrikimas,
- odos opa, išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, spalvos pokytis, įdrėskimai, randai, audinio pokyčiai, mazgeliai ar labai mažos cistos, sausa ir silpna oda.

Nedažnas poveikis:

- apsunkintas kvėpavimas, sumažėjusi deguonies koncentracija, dusinimas, kvėpavimo takų patinimas, skysčio sankaupa kvėpavimo takuose, dusulys fizinės veiklos metu, švokščiantis kvėpavimas, didesnio skreplių kiekio atkosėjimas, atsikosėjimas krauju, nosies užgulimas,
- infekcinė plaučių liga, sinusitas,
- krūtinės ląstos skausmas arba širdies smūgis, didelis arba mažas kraujospūdis, nemalonūs pojūtis krūtinėje,
- nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, tarp jų, baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas, kalio kiekio kraujyje sumažėjimas,
- kraujavimas, kraujo netekimas, polinkio į mėlynės padidėjimas,
- ginekomastija (krūtų padidėjimas vyrams), negalėjimas nusišlapinti, temperatūros netoleravimas, šaltas prakaitas, naktinis prakaitavimas,

- bendrasis patinimas, bendrasis skausmas, krūtinės ląstos skausmas, sąnarių sustingimas, kulno uždegimas,
- virpulys, neramumas, galvos svaigimas, tirpulys, veido paraudimas, silpnumas, bloga savijauta,
- apkurtimas, spengimas ausyse, akių patinimas, akių skausmas, išbėrimas, injekcijos vietos paraudimas, grybelinė nagų liga, odos infekcija, pūslės, odos niežulys, injekcijos vietos odos sustorėjimas, rando skausmas, šašas, odos apgamai, nenormalus plaukų augimas.

Nepageidaujamas poveikis, kurio dažnis nežinomas

- plaučių infekcija
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis kraujyje
- katarakta
- pažeidimas žarnyne, nenormali anga tarp kvėpuojamosios gerklės ir stemplės
- alerginė reakcija
- kraujo krešuliai kraujagyslėse, kraujo arterijų užsikimšimas, venų uždegimas

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI PHOTOBARR

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, PhotoBarr vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo išorinėje pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpintą PhotoBarr reikia leisti nedelsiant (3 valandų laikotarpiu) ir saugoti nuo šviesos. Įrodyta, kad paruošto tirpalo, laikomo 23 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 3 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą tirpalą reikia listi nedelsiant. Jei jis tuoj pat neinjekuojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako gydantis medikas.

6. KITA INFORMACIJA

PhotoBarr -sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra porfimerio natrio druska. Kiekviename buteliuke yra 75 mg porfimerio natrio druskos.
- Pagalbinės medžiagos yra vandenilio chlorido rūgštis ir (ar) natrio hidroksidas (pH nustatyti).

PhotoBarr-išvaizda ir kiekis pakuotėje

Porfimerio natrio druska yra rausvai rudi milteliai injekciniam tirpalui.

Vienoje pakuotėje yra vienas preparato buteliukas.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas