

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PhotoBarr 15 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 15 mg nātrija porfimēra (*porfimer sodium*). Pēc izšķīdināšanas katrs ml pagatavotā šķīduma satur 2,5 mg nātrija porfimēra

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Tumši sarkanas līdz sarkanbrūnas krāsas liofilizēts pulveris vai sacietējis pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Fotodinamiskā terapija (PDT) ar *PhotoBarr* ir indicēta augsta pakāpes displāzijas (HGD) ablācijai pacientiem ar Bareta barības vadu /*Barrett's Oesophagus* (BO).

4.2 Devas un lietošanas veids

Fotodinamisko terapiju ar *PhotoBarr* jāveic tikai ārstam ar pieredzi endoskopisko lāzera procedūru veikšanā vai šāda ārsta uzraudzībā. Zāles drīkst ievadīt tikai tad, ja ir uzreiz pieejami materiāli un personāls, kuram ir pieredze anafilakses novērtēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā *PhotoBarr* deva ir 2 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

Pagatavots *PhotoBarr* šķīdums (ml) = $\frac{\text{Pacienta svars (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{pacienta svars}$

Pēc izšķīdināšanas *PhotoBarr* ir tumši sarkans līdz pat sarkanbrūns necaurspīdīgs šķīdums.

Lietot drīkst tikai tādu šķīdumu, kas nesatur daļiņas (ir viendabīgs) un kam nav redzamas bojāšanās pazīmes.

Fotodinamisko terapiju ar *PhotoBarr* jāveic tikai ārstam ar pieredzi endoskopisko lāzera procedūru veikšanā vai šāda ārsta uzraudzībā. Viens fotodinamiskās terapijas (PDT) kurss ietver sevī vienu injekciju pluss vienu vai divas apstarošanas procedūras.

Gadījumā, ja HGD turpina pastāvēt, var nozīmēt turpmākos ārstēšanas kursus (līdz pat, augstākais, trīs kursiem) (kuru minimālais starplaiks ir 90 dienas), lai palielinātu atbildes reakcijas rādītāju. Tam jābūt līdzsvarotam ar palielinātu sašaurinājumu veidošanās rādītāju (skatīt apakšpunktu 4.8. un 5.1.).

Vēža progresēšana bija saistīta ar nozīmēto PDT kursu skaitu. Pacientiem, kuri saņēma vienu PDT kursu, bija lielāks vēža progresēšanas risks nekā tiem pacientiem, kuri saņēma divus vai trīs PDT kursus (50%, salīdzinot ar attiecīgi 39% un 11%).

PhotoBarr ievadišana

Norādījumus par šķīdināšanu pirms ievadišanas skatīt apakšpunktā 6.6.

Ārstiem jābūt apmācītiem PDT lietošanā. Pirmais PDT posms ir lēna intravenoza *PhotoBarr* injekcija. Otrās terapijas posms ir apstarošana ar lāzera gaismu 40-50 stundas pēc *PhotoBarr* injekcijas. Pacientiem var nozīmēt otru apstarošanu ar lāzera gaismu 96-120 stundas pēc lietošanas.

PhotoBarr jāievada kā viena lēna intravenoza injekcija 3 līdz 5 minūšu laikā. Ja zāles netišām ievada paravenozi, var bojāt paravēnos audus. Tādēļ jāievēro vislielākā rūpība, lai nepieļautu ekstravazāciju injekcijas vietā. Ja notikusi ekstravazācija, šī vieta jāārstē no gaismas, mazākais, 90 dienas. Nav zināms, ka citas vielas injicēšana ekstravazācijas vietā sniegtu kādu labumu.

Aptuveni 40-50 stundas pēc *PhotoBarr* ievadišanas gaisma jāraida pa optiskās šķiedras difuzoru, kas tiek izvadīts cauri centrējošā balona centrālajam kanālam. Optiskās šķiedras difuzora/balona apvienojuma izvēle būs atkarīga no ārstējamā barības vada garuma (1. tabula).

1. tabula. Optiskās šķiedras difuzora/balona apvienojums^a

Ārstējamās Baretas glotādas garums (cm)	Optiskās šķiedras difuzora izmērs (cm)	Balona loga izmērs (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kad vien iespējams, ārstēšanai izvēlētajā BO segmentā jāiekļauj daži milimetri veselu audu malu proksimālajā un distālajā galā.

Gaismas devas

Fotoaktivāciju kontrolē kopējā apstarošanā izmantotā gaismas deva. Mērķis ir pakļaut apstarošanai un ārstēt visas HGD zonas un visu BO garumu. Apstarošanā izmantotā gaismas deva būs 130 džouli uz 1 cm (J/cm) difuzora garuma, izmantojot centrējošo balonu. Pamatojoties uz preklīniskajiem pētījumiem, pieņemama balona/difuzora apvienojuma gaismas intensitāte mērāma diapazonā no 175 līdz 270 mW uz 1cm difuzora.

Lai aprēķinātu gaismas devu, attiecībā uz visiem optiskās šķiedras difuzoriem tiek izmantots sekojošs specifisks gaismas dozimetrijas vienādojums:

$$\text{Gaismas deva (J/cm)} = \frac{\text{enerģijas jauda no difuzora (W)} \times \text{ārstēšanas laiks (sek.)}}{\text{Difuzora garums (cm)}}$$

2. tabulā sniegti iestatījumi, kādus jāizmanto, lai nodrošinātu devu visīsākajā laikā (270 mW/cm gaismas intensitāte). Iekļauta arī otra opcija (200 mW/cm gaismas intensitāte) gadījumiem, kad nepieciešams pielietot lāzerus ar kopējo jaudu, kas nepārsniedz 2,5 W.

2. tabula. Optiskās šķiedras enerģijas jauda un ārstēšanas laiks, kāds nepieciešams, lai nodrošinātu 130 J/cm difuzora garuma, izmantojot centrējošo balonu

Balona loga garums (cm)	Difuzora garums (cm)	Gaismas intensitāte (mW/cm)	Nepieciešamā enerģijas jauda no difuzora ^a (W)	Ārstēšanas laiks (sek.)	Ārstēšanas laiks (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 Atbilstoši mērījumiem, kādus iegūst, iegremdējot difuzoru kivetē jaudas mērierīcē un lēnām palielinot lāzera jaudu. Piezīme: no lāzera vajadzīgs ne vairāk kā 1,5 reizes nepieciešamās difuzora enerģijas jaudas. Ja nepieciešams vairāk, sistēma ir jāpārbauda.

Īsus optiskās šķiedras difuzorus ($\leq 2,5$ cm) jāizmanto mezglu iepriekšējai apstrādei ar 50 J/cm difuzora garuma pirms parastās terapijas ar balonu pirmajā lāzera gaismas apstarošanas seansa vai arī atkārtotai "izlaisto" zonu ārstēšanai pēc pirmā gaismas apstarošanas seansa. Šajā ārstēšanā optiskās šķiedras difuzors tiek lietots bez balona, un jāizmanto 400 mW/cm gaismas intensitāte. 3. tabulā uzskaitītas piemērotas optiskās šķiedras enerģijas jaudas un ārstēšanas laiki, pielietojot 400 mW/cm gaismas intensitāti.

3. tabula. Īsie optiskās šķiedras difuzori, kas izmantojami bez centrējošā balona, lai nodrošinātu 50 J/cm difuzora garuma pie 400 mW/cm gaismas intensitātes

Difuzora garums (cm)	Nepieciešamā enerģijas jauda no difuzora ^a (W)	Ārstēšanas laiks (sek.)	Ārstēšanas laiks (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 Atbilstoši mērījumiem, kādus iegūst, iegremdējot difuzoru kivetē jaudas mērierīcē un lēnām palielinot lāzera jaudu. Piezīme: no lāzera vajadzīgs ne vairāk kā 1,5 reizes nepieciešamās difuzora enerģijas jaudas. Ja nepieciešams vairāk, sistēma ir jāpārbauda.

Pirmā apstarošana

Pirmajā apstarošanas seansā, izmantojot atbilstoša izmēra centrējošo balonu un optiskās šķiedras difuzoru (1. tabula), tiek apstrādāti ne vairāk kā 7 cm Baretā gļotādas. Ja vien tas iespējams, segmentā, kas izvēlēts pirmajai apstarošanai, jāietver visas HGD zonas. Tāpat, ja vien tas iespējams, BO segmentā, kas izvēlēts pirmajai apstarošanai, jāietver daži milimetri veselu audu malu proksimālajā un distālajā galā. Mezgli iepriekš jāapstrādā ar gaismas devu 50 J/cm difuzora garuma ar īsu ($\leq 2,5$ cm) optiskās šķiedras difuzoru, kas ir novietots tieši pretī mezgliņiem un tam seko iepriekš aprakstītais standarta balona pielietojums.

Atkārtota apstarošana

Otro lāzerapstarošanu var nozīmēt iepriekš apstrādātam segmentam, kurā parādās 'izlaista' zona (t. i., zona, kurā nav pietiekamas gļotādas atbildes reakcijas) izmantojot īso $\leq 2,5$ cm optiskās šķiedras difuzoru ar gaismas devu 50 J/cm difuzora garuma (skatīt 3. tabulu). Ārstēšanas režīms ir apkopots 4. tabulā. Pacienti ar BO > 7 cm atlikušais neapstrādātais Baretā epitēlija garums jāārstē ar otru PDT kursu vismaz pēc 90 dienām.

4. tabula. Augstas pakāpes displāzija Baretā barības vadā ≤ 7 cm

Procedūra	Pētījuma diena	Apstarošanas ierīces	Ārstēšanas nolūks
PhotoBarr injekcija	1. diena	nav piemērojams	Fotosensibilizējošā līdzekļa uzņemšana
Lāzera gaismas pielietojums	3 ^a . diena	3, 5 vai 7 cm balons (130 J/cm)	Fotoaktivēšana
Lāzera gaismas pielietojums	5. diena	Īsais ($\leq 2,5$ cm) optiskās šķiedras difuzors (50 J/cm)	Tikai "izlaisto" zonu ārstēšana

^aPirms balona apstarošanas atsevišķi mezgli saņems sākotnējo apstarojumu 50 J/cm (izmantojot īso difuzoru).

Pacienti var saņemt otro PDT kursu pēc ne mazāk kā 90 dienām pēc sākotnējās terapijas; iepriekš ārstētam segmentam, kurā joprojām vērojams HGD vai arī jaunam segmentam, ja sākotnējais Baretā segments bijis >7 cm garš var nozīmēt līdz pat trijiem PDT kursiem (starplaiks starp katru injekciju ir vismaz 90 dienas). Gan atlikušos, gan papildu segmentus var apstrādāt tajā pašā apstarošanas seansā (-os), ja kopējais ar balona/difuzora apvienojumu apstrādātais segmenta garums nav lielāks par 7 cm. Ja iepriekš ārstētais barības vada segments nav pietiekami sadzījis un/vai biopsiju histoloģiskais vērtējums nav skaidrs, turpmāko PDT kursu var atlikt vēl uz 1-2 mēnešiem.

Ārkārtīgi svarīgi ir nodrošināt precīzu *PhotoBarr* un/vai apstarojuma devu, jo kļūdainas zāļu devas vai apstarojuma aprēķins var mazināt ārstēšanas efektivitāti vai arī kaitīgi iedarboties uz pacientu. Fotodinamiskā terapija ar *PhotoBarr* jāveic ārstiem, kuri ir apmācīti PDT endoskopiskajā pielietojumā, un tikai tajās ārstniecības iestādēs, kas ir pienācīgi aprīkotas šādas procedūras veikšanai.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskie pacienti

Par cik nav pietiekamu datu par efektivitāti un drošību, *PhotoBarr* nav ieteicams izmantošanai bērnu ārstēšanā, kuru vecums nesasniedz 18 gadus.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Devu pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz nātrija porfimēra iedarbību nav novērtēta. (Skatīt apakšpunktu 4.3).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz nātrija porfimēra iedarbību nav novērtēta. (Skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un citiem porfirīniem vai jebkuru no palīgvielām.

Porfirija.

Smagi nieru un/vai aknu darbības traucējumi.

Barības vada vai kuņģa varikozi vēnu paplašinājumi vai pacienti ar barības vada čūlām >1 cm diametrā.

Trahejas – barības vada vai bronhu – barības vada fistula.

Ja sakarā ar masīvu, potenciāli letālu asiņošanu pastāv aizdomas par lielo asinsvadu eroziju.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuriem ezofagektomija ir kontrindicēta vai nav piemērota PDT ar *PhotoBarr* efektivitāte un, it īpaši, drošība nav noteikta. Fotodinamiskā terapija ar *PhotoBarr* ir pētīta tikai un vienīgi attiecībā uz pacientiem, kas necieš no smagiem medicīniskiem stāvokļiem, tādiem kā smagas pakāpes sastrēguma sirds mazspēja vai nopietna plaušu slimība progresējošā stadijā, kas var negatīvi ietekmēt pacienta piemērotību ķirurģiskām procedūrām.

Klīniskajos pētījumos *PhotoBarr* PDT ir testēts tikai ar pacientiem, kuri nav saņēmuši gļotādu ablatīvo terapiju. Drošība un efektivitāte pacientiem, kuru ārstēšana ar citu vietēju gļotādu ablatīvo terapiju nav bijusi veiksmīga, nav vērtēta.

Vecāka gadagājuma cilvēki

Pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, var būt lielāks ar elpošanas sistēmu saistītu blakusparādību, piemēram, izsvīduma pleiras dobumā vai aizdusas, risks.

Plaušu vai sirds darbības traucējumi

Pacientu ar plaušu vai sirds slimību vai ar šādu slimību anamnēzē ārstēšanā jāievēro piesardzība. Šādi pacienti var būt pakļauti lielākam ar sirds un elpošanas sistēmu saistītu blakusparādību riskam,

piemēram, sirds ritma traucējumi, stenokardija, elpas trūkums, klepus, izsvīdums pleiras dobumā, faringīts, atelektāze, dehidratācija. (skatīt arī apakšpunktu 4.8.).

Fotosensitivitāte

Visiem pacientiem, kuri saņem *PhotoBarr*, būs paaugstināta jutība pret gaismu, un viņiem jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no ādas un acu pakļaušanas tiešu saules staru vai spoža telpu apgaismojuma (medicīniskās izmeklēšanas spuldzes, ieskaitot zobārsta lampu, ieslēgtu istabas spuldžu, neaizklātas spuldzes nelielā attālumā, neona spuldzes u. tml.) iedarbībai vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas, jo dažiem pacientiem fotosensitivitāte var saglabāties līdz pat 90 dienām vai ilgāk. Šajā periodā pacientiem jānēsā tumšas saulesbrilles, kuru vidējā baltās gaismas caurlaidība ārpus telpām ir < 4%. Fotosensitivitāti rada atlieku fotoaktīvās vielas, kas būs atrodamas visos ādas apvidos. Taču ādas pakļaušana apkārtējam iekštelpu apgaismojumam ir labvēlīga, jo atlikušās zāles tiks pakāpeniski deaktivētas fotobalinošas reakcijas rezultātā. Tādēļ pacientiem šajā periodā nevajadzētu uzturēties aptumšotā telpā, un viņus jāmudina pakļaut ādu apkārtējā iekštelpu apgaismojuma iedarbībai. Fotosensitivitātes līmenis dažādās ķermeņa daļās būs atšķirīgs atkarībā no iepriekšējās pakļaušanas gaismas iedarbībai. Pirms jebkādas ādas zonas pakļaušanas tiešai saules staru vai spoža telpu apgaismojuma iedarbībai ir jāpārbauda pacienta ādas atlikusī fotosensitivitāte. Neliels ādas laukumiņš 10 minūtes jāpakļauj saules staru iedarbībai. Audi ap acīm var būt jutīgāki, tādēļ nav ieteicams pārbaudē izmantot seju. Ja 24 stundu laikā neparādās nekāda fotosensitivitātes reakcija (eritēma, tūska, čulgu veidošanās), pacients var pakāpeniski atsākt parastās aktivitātes brīvā dabā, sākotnēji turpinot ievērot piesardzību un pakāpeniski palielinot ādas pakļaušanu gaismas iedarbībai. Ja ierobežotā ādas laukumiņa pārbaudē tiek konstatēta fotosensitivitātes reakcija, pacientam jāturpina ievērot piesardzības pasākumus vēl 2 nedēļas pirms atkārtotas pārbaudes. Ja pacienti dodas uz citu ģeogrāfisko zonu, kurā ir vairāk saules gaismas, viņiem atkārtoti jāpārbauda fotosensitivitātes līmenis. Tradicionālajiem UV (ultravioletajiem) saules aizsargfiltriem nav nekādas nozīmes aizsardzībā pret fotosensitivitātes reakcijām, jo fotoaktīvāciju izraisa redzamā gaisma.

Aknu darbības traucējumi

Nav pieejami farmakokinētiskie un drošības dati pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz pierādījumiem par fotoaktīvo vielu izdalīšanos galvenokārt caur aknām/ar žulti, pacientiem ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem fototoksisko reakciju smagums un fotosensitivitātes perioda ilgums var palielināties. *PhotoBarr* ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir skaidri jāinformē par to, ka laika periods, kurā jāievēro zemāk aprakstītie piesardzības pasākumi var pārsniegt 90 dienas.

Acu jutīgums

Pacientiem ir ieteicams konsultēties ar oftalmologu, ja viņi pamanījuši jebkādas redzes izmaiņas pēc ārstēšanas ar *PhotoBarr* PDT.

Hipersensitivitāte

Ir saņemti ziņojumi par akūtām hipersensitivitātes reakcijām, ieskaitot anafilaksi. Alerģiskas reakcijas gadījumā ir jāveic atbilstoši pasākumi (standarta aprūpe) un FDT terapiju atkārtot nedrīkst. Zāles drīkst ievadīt tikai tad, ja ir uzreiz pieejami materiāli un personāls, kuram ir pieredze anafilakses novērtēšanā un ārstēšanā.

Nekardiālas sāpes krūtīs

PDT ārstēšanas rezultātā pacienti var sūdzēties par sāpēm krūtīs rajonā zem krūšu kaula sakarā ar iekaisuma reakciju ārstēšanas zonā. Šādas sāpes var būt pietiekami intensīvas, lai īslaicīgi nozīmētu opiātus saturošus pretsāpju līdzekļus.

Barības vada stenoze

PDT laikā jāizvairās no profilaktiskas kortikosteroīdu lietošanas sašaurinājumu veidošanās samazināšanas nolūkā, jo šo līdzekļu lietošana nav uzrādījusi sašaurinājumu veidošanās samazināšanos un var pasliktināt stāvokli attiecībā uz sašaurinājumu veidošanos.

Pacientu uzturs

PhotoBarr PDT regulāri izraisa disfāgiju, odinofāgiju, sliktu dūšu un vemšanu. Tādēļ pacientiem jāiesaka pirmo dienu laikā (līdz pat 4 nedēļām) pēc lāzera apstarošanas uzņemt šķidru barību. Ja pārtikas un/vai dzēriena uzņemšana kļūst neiespējama vai arī notiek atkārtota vemšana, pacientiem būtu jāatgriežas klīnikā, lai novērtētu stāvokli un, nepieciešamības gadījumā, saņemtu intravenozus šķidrumus.

Lietošanas pirms vai pēc staru terapijas

Ja PDT jālieto pirms vai pēc staru terapijas, starp šīm terapijām jābūt pietiekamam starplaikam, lai nodrošinātu to, ka pirmās ārstēšanas radītā iekaisuma reakcija ir norimusi pirms otra ārstēšanas kursa uzsākšanas.

Tromboembolija

Var būt palielināts tromboembolijas gadījumu risks, sevišķi pacientiem ar ilgstošu imobilizāciju, pēc nopietnām operācijām un citiem tromboembolijas riska faktoriem.

Follow-up procedūra

Šobrīd nav pieejami dati par *PhotoBarr* ilglaicīgu (ilgāk par diviem gadiem) iedarbību. Tāpat ārstējošajiem ārstiem jāapzinās plakanšūnu hipertrofijas un vēža savlaicīgas neatklāšanas riska iespēja. Tādēļ jāturpina atbilstoša un stingra uzraudzība, neraugoties uz iespējamo endoskopisko daļēju vai pilnīgu normālas gļotādas plakanšūnu slāņa atjaunošanos. Klīniskajos *PhotoBarr* pētījumos uzraudzība tika veikta ik pēc trim vai sešiem mēnešiem pēc tam, kad četri secīgi biopsijas rezultāti vairs neuzrādīja augstas pakāpes displāziju (skatīt apakšpunktu 5.1). Jāievēro pieejamie ārstēšanas un uzraudzības priekšraksti.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar *PhotoBarr* nav veikti oficiāli pētījumi attiecībā uz farmakokinētisku mijiedarbību ar citām zālēm.

Farmakodinamiskas mijiedarbības pētījuma rezultāti liecināja, ka pirms PDT vai tās laikā lietoti kortikosteroīdi sašaurinājumu veidošanas samazināšanas nolūkā var mazināt ārstēšanas drošumu.

Ir iespējams, ka vienlaicīga citu fotosensitivitāti pastiprinošu zāļu (piem., tetraciklīnu, sulfonamīdu, fenotiazīnu, sulfonilurīnvielas hipoglikēmisku līdzekļu, tiazīda grupas diurētiku, grizeofulvīna un fluorokvinolonu) lietošana var pastiprināt fotosensitivitātes reakciju.

PhotoBarr PDT rada tiešu starpšūnu bojājumu, izraisot radikālas ķēdes reakcijas, kas bojā starpšūnu apvalkus un mitohondrijas. Audu bojājums rodas arī išēmijas rezultātā, kas ir vazokonstriktijas, trombocītu aktivācijas un agregācijas, un trombu veidošanās sekundāra parādība. Pētījumi ar dzīvniekiem un šūnu kultūrām liek domāt, ka daudzas aktīvas vielas var ietekmēt PDT iedarbību; to iespējamie piemēri aprakstīti turpmākajā tekstā. Nav pieejami dati par cilvēkiem, kas varētu apstiprināt vai noraidīt šo iespēju. Paredzams, ka sastāvdaļas, kas nomāc aktīvās skābekļa formas vai likvidē radikāļus, tādas kā dimetilsulfoksīds, b-karotīns, etanols, formiāts un manitols, var mazināt PDT iedarbību. Preklīniskie dati arī liecina, ka audu išēmija, allopurinols, kalcija kanālu blokatori un daži prostaglandīna sintēzes inhibitori varētu kavēt *PhotoBarr* PDT iedarbību. Zāles, kas mazina trombu veidošanos, vazokonstriktiju vai trombocītu agregāciju, piem., tromboksāna A₂ inhibitori, varētu mazināt PDT efektivitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Klīniskie dati par nātrija porfimēra lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām un pēcdzemdību attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciāls risks cilvēkiem nav zināms. Nātrija porfimēru grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai nātrija porfimērs izdalās mātes pienā. Žurkām nātrija porfimērs izdalījās pienā. Zīdīšana ir jāpārtrauc pirms ārstēšanas perioda uzsākšanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. PDT procedūrā var būt nepieciešami nomierinoši līdzekļi un attiecīgi jāievēro visi piesardzības pasākumi. Pēc ārstēšanas ar gaismu pacientiem nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja tiem tika doti nomierinošie līdzekļi.

4.8 Nevēlamas blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Visiem pacientiem, kuri saņēma *PhotoBarr*, būs paaugstināta jutība pret gaismu, un viņiem jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no saules gaismas un spilgtas telpu apgaismojuma iedarbības (skatīt apakšpunktu 4.4.). Atklātā farmakokinētiskā pētījumā visiem 24 veselajiem subjektiem novēroja fotosensitivitātes reakcijas, kam bija raksturīgi eritematozi izsitumi un tūska, un intensitātes ziņā bija vērtējamas diapazonā no vieglas līdz vidējai. Sākotnēji fotosensitivitātes reakcijas parādījās uz sejas, rokām un kakla, kas ir tās ādas zonas, kuras visvairāk pakļautas nejaušai saules gaismas iedarbībai. Tika ziņots par citām, mazāk izplatītām ādas reakcijām zonās, kur parādījās fotosensitivitātes reakcija, tādām kā pastiprināta matu augšana, ādas krāsas izmaiņas, mezglīņi ādā, krunciņu veidošanās un traušu sejas āda. Šīs izpausmes var attiecināt uz pseidoporfirijas stāvokli (īslaicīga, zāļu ierosināta ādas porfirija). Šajā pētījumā novēroto fotosensitivitātes reakciju biežums un raksturs nelīdzinās dokumentētajai sastopamībai /biežumam, kas novērota iepriekšējos vēža pacientu klīniskajos pētījumos (aptuveni 20%) vai spontāni ziņotajai sastopamībai saistībā ar *PhotoBarr* komerciālo izmantojumu (< 20%). Iespējams, ka augstā fotosensitivitātes reakciju biežuma pakāpe radusies paildzinātas pakļaušanas gaismas iedarbībai rezultātā klīniskā pētījuma grupā vai gadījuma rakstura pakļaušanas saules gaismas iedarbībai rezultātā pēc terapijas beigām. Aktīvāks veselo un relatīvi jaunāko subjektu dzīvesveids salīdzinājumā ar vēža pacientu dzīvesveidu var būt nozīmīgs faktors šo fotosensitivitātes reakciju izpausmē.

PhotoBarr PDT plus omeprazola (PDT + OM) ārstēšana tika salīdzināta ar grupu, ko ārstēja tikai ar omeprazolu (tikai OM) BO ar HGD kontrolētā klīniskā pētījumā. PDT + OM grupā tika ārstēti 133 pacienti. Visbiežāk tika ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā fotosensitivitātes reakcijas (69%), barības vada stenoze (40%), vemšana (32%), sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds darbību (20%), pireksija (20%), disfāģija (19%), aizcietējumi (13%), dehidratācija (12%) un slikta dūša (11%). Lielākā daļa šo novēroto blakusparādību bija vieglas līdz vidējas intensitātes.

b. Blakusparādību kopsavilkums tabulas formā

Ziņojumos uzrādītās nevēlamās blakusparādības uzskaitītas 5. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasei un biežumam. Biežums definēts kā: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); nav zināms (nav iespējams novērtēt no pieejamajiem datiem)..

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nātrija porfimēra izraisīto blakusparādību kopsavilkums

<u>Infekcijas un infestācijas</u>	
Retāk:	bronhīts, nagu sēnīšu infekcija, sinusīts, ādas infekcija
Nav zināms:	pneimonijs
<u>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</u>	
Retāk:	bazalioma, lentigo (pigmentētie plankumi)

<u>Asins un limfiskās sistēmas traucējumi</u>	
<i>Retāk:</i>	leikocitoze
<i>Nav zināms:</i>	anēmija
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>	
<i>Nav zināms:</i>	hipersensitivitāte
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>	
<i>Ļoti bieži:</i>	dehidratācija*
<i>Bieži:</i>	pazemināta apetīte, elektrolītu līdzsvara traucējumi
<i>Retāk:</i>	hipokaliēmija
<u>Psihiskie traucējumi</u>	
<i>Bieži:</i>	baiļu sajūta, bezmiegs
<i>Retāk:</i>	nemiers
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	
<i>Bieži:</i>	galvassāpes, parestēzija, disgeizija
<i>Retāk:</i>	reibonis, hipoestēzija, trīce
<u>Acu slimības</u>	
<i>Retāk:</i>	acu kairinājums, acu tūska
<i>Nav zināms:</i>	katarakta
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>	
<i>Retāk:</i>	kurlums, dzinkestēšana ausīs
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>	
<i>Bieži:</i>	tahikardija, sāpes krūtīs
<i>Retāk:</i>	stenokardija, priekškambaru mirdzēšana, priekškambaru plandīšanās, diskomforts krūtīs
<u>Asinsvadu sistēmas traucējumi</u>	
<i>Retāk:</i>	hipertensija, asiņošana, karstuma viļņi, hipotensija, ortostatiskā hipotensija
<i>Nav zināms:</i>	embolija, dziļo vēnu tromboze, flebīts
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>	
<i>Bieži:</i>	izsvīdums pleirā, faringīts, atelektāze, aizdusa
<i>Retāk:</i>	elpas trūkums, aizdusa pie fiziskas slodzes, asiņu atkrēpošana, hipoksija, deguna aizsprostojums, aspirācijas pneimonija, klepus ar krēpām, elpošanas nomākums, asins sastrēgums mazajā asinsrites lokā, svīlpjoša elpošana
<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>	
<i>Ļoti bieži:</i>	iegūta barības vada stenoze*, vemšana*, disfāģija, aizcietējumi, slikta dūša*
<i>Bieži:</i>	žagas, odinofāģija (sāpes rijot), caureja, dispepsija, barības vada čūla, sāpes vēdera augšējā daļā, sāpes vēderā*, hematēmēze (asiņu vemšana), sāpes barības vadā, atraugas, melēna (asiņaini izkārnījumi), barības vada traucējumi, barības atvemšana, vēdera rigiditāte, barības vada spazmas, ezofagīts.
<i>Retāk:</i>	šķidri izkārnījumi, čūlainais ezofagīts, diskomforts vēderā, vēdera uzpūšanās, sāpes vēdera apakšējā daļā, iegūta pilorostenoze (kuņģa vārtņieka daļas sašaurinājums), sasprēgājušas lūpas, kolīts, meteorisms, gastrīts, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, halitoze, barības vada asiņošana, barības vada perforācija.
<i>Nav zināms:</i>	trahejas-barības vada fistula, kuņģa-zarnu trakta nekroze
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>	
<i>Ļoti bieži:</i>	fotosensivitātes reakcija
<i>Bieži:</i>	nieze, izsitumi, trauša āda, ādas krāsas izmaiņas, ādas čūla, eksofoliatīvais dermatīts, ādas sausums, baltās pinnes, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, rētas, pastiprināta ādas pigmentācija, ādas bojājumi, mezgliņi ādā, nātrene
<i>Retāk:</i>	auksti sviedri, dermatīts, matu augšanas traucējumi, pastiprināta zilumu veidošanās, keloīdu rētas, svīšana naktīs, pret gaismu jūtīgi izsitumi, makulāri izsitumi, zvīņveidīga ēde, kreveles, rētu sāpes, vitiligo.

<u>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>	
<i>Bieži:</i>	muguras sāpes, sāpes locēkļos
<i>Retāk:</i>	locītavu kontraktūras, samazināta locītavu kustību amplitūda, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī, pēdas fascīts
<u>Nieru un urīnceļu traucējumi</u>	
<i>Retāk:</i>	urīna aizture
<u>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</u>	
<i>Retāk:</i>	ginekomastija
<u>Iedzimtās, pārmantotās un ģenētiskās slimības</u>	
<i>Retāk:</i>	pigmentētas dzimumzīmes
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>	
<i>Ļoti bieži:</i>	pireksija
<i>Bieži:</i>	drebuļi, nogurums
<i>Retāk:</i>	karstuma sajūta, eritēma injekcijas vietās, letargija, savārgums, perifēriska tūska, sāpes, tūska ar bedrītes veidošanos nospiežot, temperatūras reakcija, vājums
<u>Izmeklējumi</u>	
<i>Bieži:</i>	samazināts svars, paaugstināta ķermeņa temperatūra
<i>Retāk:</i>	pazemināts olbaltumvielu līmenis plazmā, paaugstināts hlorīdu līmenis plazmā, paaugstināts urīnvielas līmenis plazmā, pazemināts hematokrīts, pazemināts hemoglobīna līmenis plazmā, pazemināts piesātinājums ar skābekli, pazemināts kopējais olbaltumvielu līmenis.
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>	
<i>Bieži:</i>	sāpes pēc procedūras, nobrāzumi
<i>Retāk:</i>	čulgu veidošanās, asiņošana pēc procedūras

* skat. c punktu.

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

No smagām nevēlamām blakusparādībām (SAEs) *PhotoBarr* PDT + OM grupā 44 (23,1%) tika uzskatītas par tādām, kas saistītas ar ārstēšanu. Visbiežākās ar ārstēšanu saistītās nopietnas blakusparādības (SAR) bija dehidratācijas reakcija (4%), kas novērota 5 pacientiem. Visizplatītākās smagas nelabvēlīgas blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (8% -11 pacientiem), īpaši, slikta dūša (3%-4 pacientiem), vemšana (3% - 4 pacientiem) un sāpes vēdera augšdaļā (2% - 2 pacientiem).

Ar ārstēšanu saistītā barības vada stenoze (kas ietver barības vada sašaurināšanos un barības vada striktūras), par ko ziņoja *PhotoBarr* PDT + OM grupā, galvenokārt bija vieglas vai vidējas intensitātes (92%). Visas stenozes bija saistītas ar ārstēšanu, no kurām 1% gadījumu tika uzskatīts par smagiem.

Pēc pirmā ārstēšanas kursa barības vada stenožu biežums bija 12%. Pēc otras ārstēšanas kursa, stenožu biežuma īpatsvars palielinājās līdz 32%, īpaši tajās zonās, kur otrā ārstēšana pārklājas pirmajai, un tiem pacientiem, kuri saņēma trešo ārstēšanas kursu, palielinājās vēl par 10%. Lielākā daļa no sašaurinājumiem bija vieglas vai vidējas pakāpes, ko bija iespējams novērst ar 1-2 dilatācijām. Astoņi procenti bija smagas pakāpes stenozes, kad nepieciešamas vairākkārtējas (6 - >10) dilatācijas. Barības vada stenozes veidošanos nevar samazināt vai novērst ar steroīdu preparātu lietošanu.

4.9 Pārdozēšana

PhotoBarr

Nav ziņots par *PhotoBarr* pārdozēšanas gadījumiem. Ieteicamā 2 mg/kg zāļu deva, vienas devas vietā, tika ievadīta 2 reizes ar divu dienu starplaiku (10 pacientiem) un trīs reizes divu nedēļu laikā (1 pacientam), nekādas nopietnas nevēlamas blakusparādības netika konstatētas. Pārdozēšanas ietekme

uz fotosensitivitātes ilgumu nav zināma. Ja ir ievadīta pārmērīga *PhotBarr* deva, lāzera ārstēšanu nedrīkst veikt. Pārdozēšanas gadījumā pacientiem 90 dienas jāsarģā acis un āda no tiešas saules gaismas vai spoža telpu apgaismojuma iedarbības. Šajā laikā pacientiem jāpārbauda atlieku fotosensitivāte (skatīt apakšpunktu 4.4.). Nātrija porfimērs nav dializējams.

Lāzera gaisma

Daži pacienti ar virspusējiem endobronhiāliem audzējiem tika apstaroti ar gaismas devām, kas divas līdz trīs reizes pārsniedz ieteikto devu. Vienam pacientam tas izraisīja dzīvībai bīstamu aizdusu; pārējiem diviem pacientiem nekādas nopietnas komplikācijas netika novērotas. Pēc gaismas pārdozēšanas var gaidīt pastiprinātus simptomus un normālu audu bojājumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: fotodinamiskā/staru terapijā izmantojamās gaismjūtīgas vielas , ATK kods: L01X D01

Darbības mehānisms

Nātrija porfimērs ir porfīnu vienību maisījums, kas ir savienotas ķēdēs pa 2 līdz 8 daļām. Nātrija porfimēra citotoksiskā iedarbība ir atkarīga no gaismas un skābekļa. Fotodinamiskā terapija ar *PhotoBarr* ir 2-pakāpju process. Pirmā pakāpe ir intravenoza *PhotoBarr* injekcija. Izdalīšanās no dažādiem audiem notiek pēc 40-72 stundām, taču audzēji, āda un retikuloendoteliālās sistēmas orgāni (ieskaitot aknas un liesu) saglabā nātrija porfimēru ilgāku laika periodu. Ārstējamās zonas apstarošana ar 630 nm viļņu garuma lāzera gaismu veido otro terapijas pakāpi. Audzēju un displastisko audu selektivitāte ārstēšanā var rasties daļēji selektīvas nātrija porfimēra aizturešanas rezultātā, bet galvenokārt selektīvas gaismas saņemšanas rezultātā. Nātrija porfimēra PDT izraisīti šūnu bojājumi ir brīvo radikāļu reakciju izplatīšanās sekas. Radikāļu aktivēšana var rasties pēc tam, kad nātrija porfimērs absorbē gaismu, lai veidotu porfirīna ierosinātu stāvokli. Tad spinu pāreja no nātrija porfimēra uz molekulāro skābekli var radīt jonizēto skābekli. Turpmākajās brīvo radikāļu reakcijās var veidoties superoksīda un hidroksila radikāļi. Audzēja šūnu bojāeja rodas arī išēmiskas nekrozes rezultātā, kas ir sekundāra asinsvadu oklūzijai, ko daļēji veicina tromboksāna A_2 atbrīvošanās. Ārstēšana ar lāzeru ierosina fotoķīmisku, nevis termisku darbību. Nekrotiska reakcija un ar to saistītā iekaisuma reakcija attīstās vairāku dienu laikā.

Klīniskā efektivitāte

Kontrolētajā klīniskajā pētījumā *PhotoBarr* PDT + OM (omeprazols) pacientu grupa (n=183) tika salīdzināta ar pacientu grupu, kuri saņem tikai OM (n=70). Šim pētījumam atbilstošajiem pacientiem bija jābūt ar biopsiju pierādītai HGD Bareta barības vadā (BO). Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja viņiem bija invazīvs barības vada vēzis, ja viņiem anamnēzē bija cita veida, nevis ne-melanomas ādas vēzis vai arī ja viņi jau iepriekš bija saņēmuši barības vada PDT. Citi izslēgšanas kritēriji bija pacienti, kuriem omeprazola terapija bija kontraindicēta.

Ārstēšanai ar PDT randomizētie pacienti saņēma *PhotoBarr* devu 2 mg uz kg ķermeņa masas lēnā, 3 līdz 5 minūšu ilgā injekcijā. Pēc *PhotoBarr* injekcijas viņi saņēma 1 vai 2 apstarošanas ar lāzera gaismu. Pirmais lāzera gaismas seanss notika 40-50 stundas pēc injekcijas, un otrais seanss, ja tāds tika nozīmēts, notika 96-120 stundas pēc injekcijas. Vienlaicīga omeprazola (20 mg divas reizes dienā) lietošana sākās vismaz 2 dienas pirms *PhotoBarr* injekcijas. Pacienti, kas tika randomizēti tikai OM grupā, visu pētījuma laiku saņēma iekšķīgi 20 mg omeprazola divas reizes dienā.

Pacienti tika apsekoti ik pēc 3 mēnešiem, līdz 4 secīgi, ceturkšņa apsekošanas endoskopiskās biopsijas rezultāti bija negatīvi attiecībā uz HGD, un pēc tam – ik pēc diviem gadiem, līdz pēdējais pētījumā iesaistītais pacients bija izvērtēts vismaz pēc 24 mēnešu apsekojuma pēc randomizācijas.

PhotoBarr PDT + OM bija efektīvs HGD likvidēšanā pacientiem ar BO. Saskaņā ar galīgo analīzi, kas veikta vismaz pēc 24 mēnešu apsekošanas, statistiski nozīmīgs pacientu procentuālais īpatsvars (77%)

PhotoBarr PDT + OM grupā uzrādīja pilnīgu HGD ablāciju salīdzinājumā ar 39% pacientu tikai OM grupā ($p < 0,0001$). Piecdesmit diviem procentiem pacientu PDT + OM grupā bija normāls plakanšūnu epitēlijs un 59% pacientu nebija displāzijas, salīdzinot ar attiecīgi 7% un 14% tikai OM grupā ($p < 0,0001$). Šie rezultāti apstiprina rezultātus, kas novēroti pēc vismaz 6 mēnešu apsekošanas, kas uzrādīja HGD ablāciju 72% pacientu *PhotoBarr* PDT + OM grupā salīdzinājumā ar 31% tikai OM grupā. Četrdesmit vienam procentam pacientu bija normāls plakanšūnu epitēlijs, un 49% pacientu nebija displāzijas.

Pēc vismaz divu gadu apsekošanas perioda 13% pacientu *PhotoBarr* PDT + OM grupā slimība bija progresējuši līdz vēzim salīdzinājumā ar 28% tikai OM grupā ārstēšanai paredzētajā pacientu grupā */intent-to-treat (ITT)/*. To pacientu īpatsvars, kuru slimība progresēja līdz vēža stadijai, *PhotoBarr* PDT + OM grupā bija statistiski zemāks nekā tikai OM grupā ($p = 0,0060$). Dzīvildzes līknes liecināja, ka visa apsekošanas perioda beigās, pacientiem *PhotoBarr* PDT + OM grupā bija 83% izredzes atbrīvoties no vēža salīdzinājumā ar 53% izredzēm pacientiem tikai OM grupā. Divu terapijas grupu dzīvildzes līkņu salīdzinājums, izmantojot *log rank* testu, uzrādīja statistiski nozīmīgu līkņu atšķirību abās grupās ITT populācijā ($p = 0,0014$), liecinot par nozīmīgu vēža progresēšanas aizkavēšanos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nātrija porfimēra farmakokinētisko īpašību pētījums tika veikts 12 endobronhālā vēža pacientiem un 23 veselīgiem subjektiem (11 vīriešiem un 12 sievietēm), kuriem lēni intravenozi tika ievadīts nātrija porfimērs – 2 mg/kg. Plazmas paraugi tika ņemti līdz pat 56 dienas (pacientiem) vai 36 dienas (brīvprātīgajiem) pēc injekcijas.

Pacientiem vidējā augstākā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija 79,6 µg/ml (CV 61%, diapazons 39-222); bet brīvprātīgajiem (C_{max}) bija 40 µg/ml un AUC_{inf} bija 2400 µg/h/ml.

Izkliede

In vitro nātrija porfimēra piesaiste cilvēka seruma proteīnam ir ap 90% un tā nav atkarīga no koncentrācijas diapazonā no 20 līdz 100 µg/ml.

Izvadīšana

Nātrija porfimērs tiek izvadīts no organisma lēni, pacientiem vidējais CL_T ir 0,859 ml/h/kg (CV 53%). Noārdīšanās serumā bija biekšponenciāla ar lēnu izkļiedes fāzi un ļoti ilgu eliminācijas fāzi, kas sākās aptuveni 24 stundas pēc injekcijas. Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 21,5 dienas (CV 26%, diapazons no 264 līdz 672) pacientiem un 17 dienas brīvprātīgajiem.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumu ietekme uz nātrija porfimēra iedarbību nav novērtēta. (skatīt apakšpunktu 4.2, 4.3 un 4.4).

Dzimums neietekmēja farmakokinētiskos rādītājus, izņemot t_{max} , kas bija aptuveni 1,5 stundas sievietēm un 0,17 stundas vīriešiem. Paredzētās fotoaktivācijas laikā – 40-50 stundas pēc injekcijas nātrija porfimēra farmakokinētiskais raksturojums vīriešiem un sievietēm bija ļoti līdzīgs.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Nātrija porfimērs nebija mutagēns standarta genotoksicitātes testos bez gaismas /apstārošanas/. Aktivējot ar gaismu, nātrija porfimērs bija mutagēns dažos *in-vitro* testos.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi bija nepietiekami, lai pamatotu nātrija porfimēra drošumu grūtniecības laikā, jo aktivēšana ar gaismu netika izmantota. Šajos pētījumos žurkām un trušiņiem novēroja fetotoksicitāti, bet ne teratogenitāti tikai pie novērtētajām intravenozajām devām (lielākām par vai vienādām ar 4 mg/kg) un biežāk (ik dienas) nekā klīniskajā praksē.

Preklīniskie pētījumi liecina, ka *PhotoBarr* sastāvdaļu izdalīšanās notiek galvenokārt ar izkārnījumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Sālsskābe (pH-noregulēšanai)

Nātrija hidroksīds (pH-noregulēšanai)

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem, izņemot apakšpunktā 6.6. minētos, sajaukt nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Pulveris: 3 gadi

Pēc pagatavošanas: izlietot nekavējoties (3 stundu laikā)

Pēc tam, kad *PhotoBarr* ir pagatavots, tas jāizlieto nekavējoties (3 stundu laikā) un jāsargā no gaismas. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanā pierādīta 3 stundas pie 23°C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles nav izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un nosacījumiem, pirms to lietošanas atbild pats lietotājs.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot, ja beidzies uz iepakojuma un flakona norādītais derīguma termiņš.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavota zāļu šķīduma glabāšanas noteikumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

15 mg pulveris flakonā (I klases stikls, tilpums 7 ml) ar pelēku butila aizvākojumu.

Iepakojuma izmērs: 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Norādījumi par šķīdināšanu

PhotoBarr 15 mg pudelītes saturs jāšķīdina 6,6 ml 5% glikozes šķīduma injekcijām, kā rezultātā iegūst galīgo nātrija porfimēra koncentrāciju 2,5 mg/ml šķīduma injekcijām.

Nelietot citus atšķaidītājus. Nejaukt *PhotoBarr* ar citām zālēm vienā šķīdumā.

Jāšķīdina pietiekams skaits *PhotoBarr* flakonu, lai pacientam nodrošinātu 2 mg/kg devu. Lielākajai daļai pacientu (līdz 75 kg) pietiek ar diviem *PhotoBarr* flakoniem (75 mg). Katriem papildu 7,5 kg ķermeņa masas būs nepieciešams *PhotoBarr* 15 mg flakons.

Izlijis šķīdums un likvidēšana

Izlijis/izšķīstījis *PhotoBarr* ir jānoslauka ar mitru lupatu. Jāizvairās no saskares ar acīm un ādu, jo gaismas klātbūtnē iespējamās fotosensivitātes reakcijas; ieteicams lietot gumijas cimdus un aizsargbrilles.

PhotoBarr paredzēts vienreizējai lietošanai, un jebkāds neizlietots šķīdums ir jāizmet.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nejaušs kontakts

PhotoBarr nav primārs acu vai ādas kairinātājs. Taču, pateicoties tā spējai izraisīt paaugstinātu jutību pret gaismu spilgtas gaismas klātbūtnē *PhotoBarr* var kairināt acis/ādu. Šķīduma sagatavošanas un lietošanas laikā ir svarīgi izvairīties no saskares ar acīm un ādu. Tāpat kā terapeitiskas pārdozēšanas gadījumā katrs cilvēks, kurš nejauši pakļauts pārmērīgai zāļu iedarbībai ir jāpasargā no spilgtas gaismas ietekmes.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/272/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2004. gada 25. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 4. marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PhotoBarr 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 75 mg nātrija porfimēra (*porfimer sodium*). Pēc izšķīdināšanas katrs ml pagatavotā šķīduma satur 2,5 mg nātrija porfimēra šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Tumši sarkanas līdz sarkanbrūnas krāsas liofilizēts pulveris vai sacietējis pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Fotodinamiskā terapija (PDT) ar *PhotoBarr* ir indicēta augsta pakāpes displāzijas (HGD) ablācijai pacientiem ar Baretta barības vadu /*Barrett's Oesophagus* (BO).

4.2 Devas un lietošanas veids

Fotodinamisko terapiju ar *PhotoBarr* jāveic tikai ārstam ar pieredzi endoskopisko lāzera procedūru veikšanā vai šāda ārsta uzraudzībā. Zāles drīkst ievadīt tikai tad, ja ir uzreiz pieejami materiāli un personāls, kuram ir pieredze anafilakses novērtēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā *PhotoBarr* deva ir 2 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

Pagatavots *PhotoBarr* šķīdums (ml) = $\frac{\text{Pacienta svars (kg)} \times 2 \text{ mg/kg}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 0,8 \times \text{pacienta svars}$

Pēc šķīdināšanas *PhotoBarr* ir tumši sarkans līdz pat sarkanbrūns necaurspīdīgs šķīdums.

Lietot drīkst tikai tādu šķīdumu, kas nesatur daļiņas (ir viendabīgs) un kam nav redzamas bojāšanās pazīmes.

Fotodinamiskā terapiju ar *PhotoBarr* jāveic tikai ārstam ar pieredzi endoskopisko lāzera procedūru pieredzi, veikšanā vai arī tā veicama šāda ārsta uzraudzībā. Viens fotodinamiskās terapijas (PDT) kurss ietver sevī vienu injekciju pluss vienu vai divas apstārošanas procedūras.

Gadījumā, ja HGD turpina pastāvēt, var nozīmēt turpmākos ārstēšanas kursus (līdz pat, augstākais, trīs kursiem) (kuru minimālais starplaiks ir 90 dienas), lai palielinātu atbildes reakcijas rādītāju. Tam jābūt līdzsvarotam ar palielinātu sašaurinājumu veidošanās rādītāju (skatīt apakšpunktu 4.8. un 5.1.).

Vēža progresēšana bija saistīta ar nozīmēto PDT kursu skaitu. Pacientiem, kuri saņēma vienu PDT kursu, bija lielāks vēža progresēšanas risks nekā tiem pacientiem, kuri saņēma divus vai trīs PDT kursus (50%, salīdzinot ar attiecīgi 39% un 11%).

Ievadišanas metode

Norādījumus par šķīdināšanu pirms ievadišanas skatīt apakšpunktā 6.6.

Ārstiem jābūt apmācītiem PDT lietošanā. Pirmais PDT posms ir lēna intravenoza *PhotoBarr* injekcija. Otrās terapijas posms ir apstarošana ar lāzera gaismu 40-50 stundas pēc *PhotoBarr* injekcijas. Pacientiem var nozīmēt otru apstarošanu ar lāzera gaismu 96-120 stundas pēc lietošanas.

PhotoBarr jāievada kā viena lēna intravenoza injekcija 3 līdz 5 minūšu laikā. Ja zāles netīšām ievada paravenozi, var bojāt paravenozos audus. Tādēļ jāievēro vislielākā rūpība, lai nepieļautu ekstravazāciju injekcijas vietā. Ja notikusi ekstravazācija, šī vieta jāsaģē no gaismas, mazākais, 90 dienas. Nav zināms, ka citas vielas injicēšana ekstravazācijas vietā sniegtu kādu labumu.

Aptuveni 40-50 stundas pēc *PhotoBarr* ievadišanas gaisma jāraida pa optiskās šķiedras difuzoru, kas tiek izvadīts cauri centrējošā balona centrālajam kanālam. Optiskās šķiedras difuzora/balona apvienojuma izvēle būs atkarīga no ārstējamā barības vada garuma (1. tabula).

1. tabula. Optiskās šķiedras difuzora/balona apvienojums^a

Ārstējamās Baretas gļotādas garums (cm)	Optiskās šķiedras difuzora izmērs (cm)	Balona loga izmērs (cm)
6-7	9	7
4-5	7	5
1-3	5	3

^a Kad vien iespējams, ārstēšanai izvēlētajā BO segmentā jāiekļauj daži milimetri veselu audu malu proksimālajā un distālajā galā.

Gaismas devas

Fotoaktivāciju kontrolē kopējā apstarošanā izmantotā gaismas deva. Mērķis ir pakļaut apstarošanai un ārstēt visas HGD zonas un visu BO garumu. Apstarošanā izmantotā gaismas deva būs 130 džouli uz 1 cm (J/cm) difuzora garuma, izmantojot centrējošo balonu. Pamatojoties uz preklīniskajiem pētījumiem, pieņemama balona/difuzora apvienojuma gaismas intensitāte mērāma diapazonā no 175 līdz 270 mW uz 1cm difuzora.

Lai aprēķinātu gaismas devu, attiecībā uz visiem optiskās šķiedras difuzoriem tiek izmantots sekojošs specifisks gaismas dozimetrijas vienādojums:

$$\text{Gaismas deva (J/cm)} = \frac{\text{enerģijas jauda no difuzora (W)} \times \text{ārstēšanas laiks (sek.)}}{\text{Difuzora garums (cm)}}$$

2. tabulā sniegti iestatījumi, kādus jāizmanto, lai nodrošinātu devu visīsākajā laikā (270 mW/cm gaismas intensitāte). Iekļauta arī otra opcija (200 mW/cm gaismas intensitāte) gadījumiem, kad nepieciešams pielietot lāzerus ar kopējo jaudu, kas nepārsniedz 2,5 W.

2. tabula. Optiskās šķiedras enerģijas jauda un ārstēšanas laiks, kāds nepieciešams, lai nodrošinātu 130 J/cm difuzora garuma, izmantojot centrējošo balonu

Balona loga garums (cm)	Difuzora garums (cm)	Gaismas intensitāte (mW/cm)	Nepieciešamā enerģijas jauda no difuzora ^a (W)	Ārstēšanas laiks (sek.)	Ārstēšanas laiks (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 Atbilstoši mērījumiem, kādus iegūst, iegremdējot difuzoru kivetē jaudas mērierīcē un lēnām palielinot lāzera jaudu. Piezīme: no lāzera vajadzīgs ne vairāk kā 1,5 reizes nepieciešamās difuzora enerģijas jaudas. Ja nepieciešams vairāk, sistēma ir jāpārbauda.

Īsus optiskās šķiedras ($\leq 2,5$ cm) jāizmanto mezglu iepriekšējai apstrādei ar 50 J/cm difuzora garuma pirms parastās ārstēšanas ar balonu pirmajā lāzera gaismas apstarošanas seansā vai arī atkārtotai "izlaisto" zonu ārstēšanai pēc pirmā gaismas apstarošanas seansa. Šajā ārstēšanā optiskās šķiedras difuzors tiek lietots bez balona, un jāizmanto 400 mW/cm gaismas intensitāte. 3. tabulā uzskaitītas piemērotas optiskās šķiedras enerģijas jaudas un ārstēšanas laiki, pielietojot 400 mW/cm gaismas intensitāti.

3. tabula. Īsie optiskās šķiedras difuzori, kas izmantojami bez centrējošā balona, lai nodrošinātu 50 J/cm difuzora garuma pie 400 mW/cm gaismas intensitātes

Difuzora garums (cm)	Nepieciešamā enerģijas jauda no difuzora ^a (W)	Ārstēšanas laiks (sek.)	Ārstēšanas laiks (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 Atbilstoši mērījumiem, kādus iegūst, iegremdējot difuzoru kivetē jaudas mērierīcē un lēnām palielinot lāzera jaudu. Piezīme: no lāzera vajadzīgs ne vairāk kā 1,5 reizes nepieciešamās difuzora enerģijas jaudas. Ja nepieciešams vairāk, sistēma ir jāpārbauda.

Pirmā apstarošana

Pirmajā apstarošanas seansā, izmantojot atbilstoša izmēra centrējošo balonu un optiskās šķiedras difuzoru (1. tabula), tiek apstrādāti ne vairāk kā 7 cm Baretā gļotādas. Ja vien tas iespējams, segmentā, kas izvēlēts pirmajai apstarošanai, jāietver visas HGD zonas. Tāpat, ja vien tas iespējams, BO segmentā, kas izvēlēts pirmajai apstarošanai, jāietver daži milimetri veselu audu malu proksimālajā un distālajā galā. Mezgli iepriekš jāapstrādā ar gaismas devu 50 J/cm difuzora garuma ar īsu ($\leq 2,5$ cm) optiskās šķiedras difuzoru, kas ir novietots tieši pretī mezgliņiem un tam seko iepriekš aprakstītais standarta balona pielietojums.

Atkārtota apstarošana

Otro lāzerapstarošanu var nozīmēt iepriekš apstrādātam segmentam, kurā parādās 'izlaista' zona (t. i., zona, kurā nav pietiekamas gļotādas atbildes reakcijas), izmantojot īso $\leq 2,5$ cm optiskās šķiedras difuzoru ar gaismas devu 50 J/cm difuzora garuma (skatīt 3. tabulu). Ārstēšanas režīms ir apkopots 4. tabulā. Pacienti ar BO > 7 cm atlikušais neapstrādātais Baretā epitēlija garums jāārstē ar otru PDT kursu vismaz pēc 90 dienām.

4. tabula. Augstas pakāpes displāzija Baretā barības vadā < 7 cm

Procedūra	Pētījuma diena	Apstarošanas ierīces	Ārstēšanas nolūks
PhotoBarr injekcija	1. diena	nav piemērojams	Fotosensibilizējošā līdzekļa uzņemšana
Lāzera gaismas pielietojums	3 ^a . diena	3, 5 vai 7 cm balons (130 J/cm)	Fotoaktivēšana
Lāzera gaismas pielietojums	5. diena	Īsais ($\leq 2,5$ cm) optiskās šķiedras difuzors (50 J/cm)	Tikai "izlaisto" zonu ārstēšana

^aPirms balona apstarošanas atsevišķi mezgli saņems sākotnējo apstarojumu 50 J/cm (izmantojot īso difuzoru) pirms balona gaismas pielietošanas.

Pacienti var saņemt otro PDT kursu pēc ne mazāk kā 90 dienām pēc sākotnējās terapijas; iepriekš ārstētam segmentam, kurā joprojām vērojams HGD vai arī jaunu segmentu, ja sākotnējais Baretā segments bijis > 7 cm garš var nozīmēt līdz pat trijiem PDT kursiem (starplaiks starp katru injekciju ir vismaz 90 dienas). Gan atlikušos, gan papildu segmentus var apstrādāt tajā pašā apstarošanas seansā (-os), ja kopējais ar balona/difuzora apvienojumu apstrādātā segmenta garums nav lielāks par 7 cm. Ja

iepriekš ārstētais barības vada segments nav pietiekami sadzījis un/vai biopsiju histoloģiskais vērtējums nav skaidrs, turpmāko PDT kursu var atlikt vēl uz 1-2 mēnešiem.

Ārkārtīgi svarīgi ir nodrošināt precīzu *PhotoBarr* un/vai apstarojuma devu, jo kļūdainas zāļu devas vai apstarojuma devas aprēķins var mazināt ārstēšanas efektivitāti vai arī kaitīgi iedarboties uz pacientu. Fotodinamiskā terapija ar *PhotoBarr* jāveic ārstiem, kuri ir apmācīti PDT endoskopiskajā pielietojumā, un tikai tajās ārstniecības iestādēs, kas ir pienācīgi aprīkotas šādas procedūras veikšanai.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskie pacienti

Par cik nav pietiekamu datu par efektivitāti un drošību, *PhotoBarr* nav ieteicams izmantošanai bērnu ārstēšanā, kuru vecums nesasniedz 18 gadus.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz nātrija porfimēra iedarbību nav novērtēta. (Skatīt apakšpunktu 4.3.).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz nātrija porfimēra iedarbību nav novērtēta. (Skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un citiem porfīrīniem vai jebkuru no palīgvielām.
- Porfīrija.
- Smagi nieru un/vai aknu darbības traucējumi.
- Barības vada vai kuņģa varikozu vēnu paplašinājumi vai pacienti ar barības vada čūlām >1 cm diametrā.
- Trahejas – barības vada vai bronhu – barības vada fistula.
- Ja sakarā ar masīvu, fatālu asiņošanu pastāv aizdomas par lielo asinsvadu eroziju.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuriem ezofagektomija ir kontrindicēta vai nav piemērota PDT ar *PhotoBarr* efektivitāte un it īpaši drošība nav noteikta. Fotodinamiskā terapija ar *PhotoBarr* ir pētīta tikai un vienīgi attiecībā uz pacientiem, kas necieš no smagiem medicīniskiem stāvokļiem, tādiem kā smagas pakāpes sastrēguma sirds mazspēja vai nopietna plaušu slimība progresējošā stadijā, kas var negatīvi ietekmēt pacienta piemērotību ķirurģiskām procedūrām.

Klīniskajos pētījumos *PhotoBarr* PDT ir testēts tikai ar pacientiem, kuri nav saņēmuši gļotādu ablatīvo terapiju. Drošība un efektivitāte pacientiem, kuru ārstēšana ar citu vietēju gļotādu ablatīvo terapiju nav bijusi veiksmīga, nav vērtēta.

Vecāka gadagājuma cilvēki

Pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, var būt lielāks ar elpošanas sistēmu saistītu blakusparādību, piemēram, izsvīduma pleiras dobumā vai aizdusas risks.

Plaušu vai sirds darbības traucējumi

Pacientu ar plaušu vai sirds slimību vai ar šādu slimību anamnēzē ārstēšanā ir jāievēro piesardzība. Šādi pacienti var būt pakļauti lielākam ar sirds un elpošanas sistēmu saistītu blakusparādību riskam, piemēram, sirds ritma traucējumi, stenokardija, elpas trūkums, klepus, izsvīdums pleiras dobumā, faringīts, atelektāze, dehidratācija. (skatīt arī apakšpunktu 4.8.).

Fotosensitivitāte

Visiem pacientiem, kuri saņem *PhotoBarr*, būs paaugstināta jutība pret gaismu, un viņiem jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no ādas un acu pakļaušanas tiešu saules staru vai spoža telpu apgaismojuma (medicīniskās izmeklēšanas spuldzes, ieskaitot zobārsta lampu, ieslēgtu istabas spuldzi, neaizklātas spuldzes nelielā attālumā, neona spuldzes u. tml.) iedarbībai vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas, jo dažiem pacientiem fotosensitivitāte var saglabāties līdz pat 90 dienām vai ilgāk. Šajā periodā pacientiem jānēsā tumšas saulesbrilles, kuru vidējā baltās gaismas caurlaidība ārpus telpām ir <4%. Fotosensitivitāti rada atlieku fotoaktīvās vielas, kas būs atrodamas visos ādas apvidos. Taču ādas pakļaušana apkārtējam iekštelpu apgaismojumam ir labvēlīga, jo atlikušās zāles tiks pakāpeniski deaktivētas foto-balinošas reakcijas rezultātā. Tādēļ pacientiem šajā periodā nevajadzētu uzturēties aptumšotā telpā, un viņus jāmudina pakļaut ādu apkārtējā iekštelpu apgaismojuma iedarbībai. Fotosensitivitātes līmenis dažādās ķermeņa daļās būs atšķirīgs atkarībā no iepriekšējās pakļaušanas gaismas iedarbībai. Pirms jebkādas ādas zonas pakļaušanas tiešai saules staru vai spoža telpu apgaismojuma iedarbībai ir jāpārbauda pacienta ādas atlikusī fotosensitivitāte. Neliels ādas laukumiņš 10 minūtes jāpakļauj saules staru iedarbībai. Audi ap acīm var būt jutīgāki, tādēļ nav ieteicams pārbaudīt izmantot seju. Ja 24 stundu laikā neparādās nekāda fotosensitivitātes reakcija (eritēma, tūska, čulgu veidošanās), pacients var pakāpeniski atsākt parastās aktivitātes brīvā dabā, sākotnēji turpinot ievērot piesardzību un pakāpeniski palielinot ādas pakļaušanu gaismas iedarbībai. Ja ierobežotā ādas laukumiņa pārbaudē tiek konstatēta fotosensitivitātes reakcija, pacientam jāturpina ievērot piesardzības pasākumus vēl 2 nedēļas pirms atkārtotas pārbaudes. Ja pacienti dodas uz citu ģeogrāfisko zonu, kurā ir vairāk saules gaismas, viņiem atkārtoti jāpārbauda fotosensitivitātes līmenis. Tradicionālajiem UV (ultravioletajiem) saules aizsarglīnītiem nav nekādas nozīmes aizsardzībā pret fotosensitivitātes reakcijām, jo fotoaktīvāciju izraisa redzamā gaisma.

Aknu darbības traucējumi

Nav pieejami farmakokinētiskie un drošības dati pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz pierādījumiem par fotoaktīvo vielu izdalīšanos galvenokārt caur aknām/ar žulti, pacientiem ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem fototoksisko reakciju smagums un fotosensitivitātes perioda ilgums var palielināties. *PhotoBarr* ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem skaidri jāinformē par to, ka laika periods, kurā jāievēro zemāk aprakstītie piesardzības pasākumi var pārsniegt 90 dienas.

Acu jutīgums

Pacientiem ir ieteicams konsultēties ar oftalmologu, ja viņi pamanījuši jebkādas redzes izmaiņas pēc ārstēšanas ar *PhotoBarr* PDT.

Hipersensitivitāte

Ir saņemti ziņojumi par akūtām hipersensitivitātes reakcijām, ieskaitot anafilaksi. Alerģiskas reakcijas gadījumā ir jāveic atbilstoši pasākumi (standarta aprūpe) un FDT terapiju atkārtot nedrīkst. Zāles drīkst ievadīt tikai tad, ja ir uzreiz pieejami materiāli un personāls, kuram ir pieredze anafilakses novērtēšanā un ārstēšanā.

Nekardiālas sāpes krūtīs

PDT ārstēšanas rezultātā pacienti var sūdzēties par sāpēm krūtīs rajonā zem krūšu kaula sakarā ar iekaisuma reakciju ārstēšanas zonā. Šādas sāpes var būt pietiekami intensīvas, lai īslaicīgi nozīmētu opiātus saturošus pretsāpju līdzekļus.

Barības vada stenoze

PDT laikā jāizvairās no profilaktiskas kortikosteroīdu lietošanas sašaurinājumu veidošanās samazināšanas nolūkā, jo šo līdzekļu lietošana nav uzrādījusi sašaurinājumu veidošanās samazināšanos var pasliktināt stāvokli attiecībā uz sašaurinājumu veidošanos.

Pacientu uzturs

PhotoBarr PDT regulāri izraisa disfāgiju, odinofāgiju, sliktu dūšu un vemšanu. Tādēļ pacientiem jāiesaka pirmo dienu laikā (līdz pat 4 nedēļām) pēc lāzera apstarošanas uzņemt šķidru barību. Ja pārtikas un/vai dzēriena uzņemšana kļūst neiespējama vai arī notiek atkārtota vemšana, pacientiem būtu jāatgriežas klīnikā, lai novērtētu stāvokli un, nepieciešamības gadījumā, saņemtu intravenozus šķidrumus.

Lietošanas pirms vai pēc staru terapijas

Ja PDT jālieto pirms vai pēc staru terapijas, starp šīm terapijām būtu jābūt pietiekamam starplaikam, lai nodrošinātu to, ka pirmās ārstēšanas radītā iekaisuma reakcija ir norimusi pirms otra ārstēšanas kursa uzsākšanas.

Tromboembolija

Var būt palielināts tromboembolijas gadījumu risks, sevišķi pacientiem ar ilgstošu imobilizāciju, pēc nopietnām operācijām un citiem tromboembolijas riska faktoriem.

Follow-up procedūra

Šobrīd nav pieejami dati par *PhotoBarr* ilglaicīgu (ilgāk par diviem gadiem) iedarbību. Tāpat ārstējošajiem ārstiem jāapzinās plakanšūnu hipertrofijas un vēža sāpīgā neatklāšanas riska iespēja.

Tādēļ jāturpina atbilstoša un stingra uzraudzība, neraugoties uz iespējamo endoskopisko daļēju vai pilnīgu normālas gļotādas plakanšūnu slāņa atjaunošanos.

Klīniskajos *PhotoBarr* pētījumos uzraudzība tika veikta ik pēc trim vai sešiem mēnešiem pēc tam, kad četri secīgi biopsijas rezultāti vairs neuzrādīja augstas pakāpes displāziju (skatīt apakšpunktu 5.1). Jāievēro pieejamie ārstēšanas un uzraudzības priekšraksti.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar *PhotoBarr* nav veikti oficiāli pētījumi attiecībā uz farmakokinētisku mijiedarbību ar citām zālēm.

Farmakodinamiskas mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina, ka pirms PDT vai tās laikā lietoti kortikosteroīdi sašaurinājumu veidošanas samazināšanas nolūkā var mazināt ārstēšanas drošumu.

Ir iespējams, ka vienlaicīga citu fotosensitivitāti pastiprinošu zāļu (piem., tetraciklīnu, sulfonamīdu, fenotiazīnu, sulfonilurīnvielas hipoglikēmisku līdzekļu, tiazīda diurētiku, grizeofulvīna un fluorokvīnolonu) lietošana var pastiprināt fotosensitivitātes reakciju.

PhotoBarr PDT rada tiešu starpsūnu bojājumu, izraisot radikālas ķēdes reakcijas, kas bojā starpsūnu apvalkus un mitohondrijas. Audu bojājums rodas arī išēmijas rezultātā, kas ir vazokonstrikcijas, trombocītu aktivācijas un agregācijas, un trombu veidošanās sekundāra parādība. Pētījumi ar dzīvniekiem un šūnu kultūrām liek domāt, ka daudzas aktīvas vielas var ietekmēt PDT iedarbību; to iespējamie piemēri aprakstīti turpmākajā tekstā. Nav pieejami dati par cilvēkiem, kas varētu apstiprināt vai noraidīt šo iespēju.

Varētu paredzēt, ka sastāvdaļas, kas nomāc aktīvās skābekļa formas vai likvidē radikāļus, tādās kā dimetilsulfoksīds, b-karotīns, etanols, formiāts un manitols, mazina PDT iedarbību. Preklīniskie dati arī liecina, ka audu išēmija, allopurinols, kalcija kanālu blokatori un daži prostaglandīna sintēzes inhibitori varētu kavēt *PhotoBarr* PDT iedarbību. Zāles, kas mazina trombu veidošanos, vazokonstrikciju vai trombocītu agregāciju, piem., tromboksāna A₂ inhibitori, var mazināt PDT efektivitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Klīniskie dati par nātrija porfimēra lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām un pēcdzemdību attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciāls risks cilvēkiem nav zināms. Nātrija porfimēru grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai nātrija porfimērs izdalās mātes pienā. Žurkām nātrija porfimērs izdalījās pienā. Zīdīšana ir jāpārtrauc pirms ārstēšanas perioda uzsākšanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. PDT procedūrā var būt nepieciešami nomierinoši līdzekļi un attiecīgi jāievēro visi piesardzības pasākumi. Pēc ārstēšanas ar gaismu pacientiem nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja tiem tika doti nomierinošie līdzekļi.

4.8 Nevēlamas blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Visiem pacientiem, kuri saņem *PhotoBarr*, būs paaugstināta jutība pret gaismu, un viņiem jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no saules gaismas un spīlga telpu apgaismojuma iedarbības (skatīt apakšpunktu 4.4.). Atklātā farmakokinētiskā pētījumā visiem 24 veselajiem subjektiem novēroja fotosensitivitātes reakcijas, kam bija raksturīgi eritematozi izsitumi un tūska, un intensitātes ziņā bija vērtējamas diapazonā no vieglas līdz vidējai. Sākotnēji fotosensitivitātes reakcijas parādījās uz sejas, rokām un kakla, kas ir tās ādas zonas, kuras visvairāk pakļautas nejaušai saules gaismas iedarbībai. Tika ziņots par citām, mazāk izplatītām ādas reakcijām zonās, kur parādījās fotosensitivitātes reakcija, tādām kā pastiprināta matu augšana, ādas krāsas izmaiņas, mezglīņi ādā, krunciņu veidošanās un trauša sejas āda. Šīs izpausmes var attiecināt uz pseidoporfirijas stāvokli (īslaicīga, zāļu ierosināta ādas porfirija). Šajā pētījumā novēroto fotosensitivitātes reakciju biežums un raksturs nelīdzinās dokumentētajai sastopamībai /biežumam/, kas novērota iepriekšējos vēža pacientu klīniskajos pētījumos (aptuveni 20%) vai spontāni ziņotajai sastopamībai saistībā ar *PhotoBarr* komerciālo lietojumu (< 20%). Iespējams, ka augstā fotosensitivitātes reakciju biežuma pakāpe radusies paildzinātas pakļaušanas gaismas iedarbībai rezultātā klīniskā pētījuma grupā vai gadījuma rakstura pakļaušanas saules gaismas iedarbībai rezultātā pēc terapijas beigām. Aktīvāks veselo un relatīvi jaunāko subjektu dzīvesveids salīdzinājumā ar vēža pacientu dzīvesveidu var būt nozīmīgs faktors šo fotosensitivitātes reakciju izpausmē.

PhotoBarr PDT plus omeprazola (PDT + OM) ārstēšana tika salīdzināta ar grupu, ko ārstēja tikai ar omeprazolu (tikai OM) BO ar HGD kontrolētā klīniskā pētījumā. PDT + OM grupā tika ārstēti 133 pacienti. Visbiežāk tika ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā fotosensitivitātes reakcijas (69%), barības vada stenoze (40%), vemšana (32%), sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds darbību (20%), pireksija (20%), disfāģija (19%), aizcietējumi (13%), dehidratācija (12%) un slikta dūša (11%). Lielākā daļa šo novēroto blakusparādību bija vieglas līdz vidējas intensitātes.

b. Blakusparādību kopsavilkums tabulas formā

Ziņojumos uzrādītās nevēlamās blakusparādības uzskaitītas 5. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasei un biežumam. Biežums definēts kā: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); nav zināms (nav iespējams novērtēt no pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nātrija porfīrēra izraisīto blakusparādību kopsavilkums

<u>Infekcijas un infestācijas</u>	
Retāk:	bronhīts, nagu sēnīšu infekcija, sinusīts, ādas infekcija
Nav zināms:	pneimonija
<u>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</u>	
Retāk:	bazalioma, lentigo (pigmentētie plankumi)
<u>Asins un limfiskās sistēmas traucējumi</u>	
Retāk:	leikocitoze
Nav zināms:	anēmija
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>	
Nav zināms:	hipersensitivitāte
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>	
Ļoti bieži:	dehidratācija*
Bieži:	pazemināta apetīte, elektrolītu līdzsvara traucējumi
Retāk:	hipokaliēmija
<u>Psihiskie traucējumi</u>	
Bieži:	baīļu sajūta, bezmiegs
Retāk:	nemiers
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	
Bieži:	galvassāpes, parestēzija, disgeizija
Retāk:	reibonis, hipoestēzija, trīce
<u>Acu slimības</u>	
Retāk:	acu kairinājums, acu tūska
Nav zināms:	katarakta
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>	
Retāk:	kurlums, dzīkstēšana ausīs
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>	
Bieži:	tahikardija, sāpes krūtīs
Retāk:	stenokardija, priekškambaru mirdzēšana, priekškambaru plandīšanās, diskomforts krūtīs
<u>Asinsvadu sistēmas traucējumi</u>	
Retāk:	hipertensija, asiņošana, karstuma viļņi, hipotensija, ortostatiskā hipotensija
Nav zināms:	embolija, dziļo vēnu tromboze, flebīts
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>	
Bieži:	izsvīdums pleirā, faringīts, atelektāze, dispnoja (aizdusa)
Retāk:	elpas trūkums, aizdusa pie fiziskas slodzes, asiņu atkrēpošana, hipoksija, deguna aizsprostojums, aspirācijas pneimonija, klepus ar krēpām, elpošanas nomākums, asins sastrēgums mazajā asinsrites lokā, svilpjoša elpošana

<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>	
<i>Ļoti bieži:</i>	iegūta barības vada stenoze*, vemšana*, disfāģija, aizcietējumi, slikta dūša*
<i>Bieži:</i>	žagas, odinofāģija (sāpes rijot), caureja, dispepsija, barības vada čūla, sāpes vēdera augšējā daļā*, sāpes vēderā, hematēmēze (asiņu vemšana), sāpes barības vadā, atraugas, melēna (asiņaini izkārnījumi), barības vada traucējumi, barības atvemšana, vēdera stīvums, barības vada spazmas, ezofagīts.
<i>Retāk:</i>	Irdeni izkārnījumi, čūlainais ezofagīts, diskomforts vēderā, vēdera uzpūšanās, sāpes vēdera apakšējā daļā, iegūta pilorostenoze (kuņģa vārtņieka daļas sašaurinājums), saspīrējājusas lūpas, kolīts, meteorisms, gastrīts, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, halitoze, barības vada asiņošana, barības vada perforācija.
<i>Nav zināms:</i>	trahejas-barības vada fistula, kuņģa-zarnu trakta nekroze
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>	
<i>Ļoti bieži:</i>	fotosensitivitātes reakcija
<i>Bieži:</i>	nieze, izsitumi, trausla āda, ādas krāsas izmaiņas, ādas čūla, ekfoliatīvais dermatīts, ādas sausums, baltās pinnes, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, rētas, pastiprināta ādas pigmentācija, ādas bojājumi, mezglīņi ādā, nātrene
<i>Retāk:</i>	auksti sviedri, dermatīts, matu augšanas traucējumi, pastiprināta zilumu veidošanās, keloīdu rētas, svīšana naktīs, pret gaismu jutīgi izsitumi, makulāri izsitumi, zvīņveidīga ēde, kreveles, rētu sāpes, vitiligo.
<u>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>	
<i>Bieži:</i>	muguras sāpes, sāpes locēkļos
<i>Retāk:</i>	locītavu kontraktūras, samazināta locītavu kustību amplitūda, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī, pēdas fascīts
<u>Nieru un urīnceļu traucējumi</u>	
<i>Retāk:</i>	urīna aizture
<u>Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības</u>	
<i>Retāk:</i>	ginekomastija
<u>Iedzimtās, pārmantotās un ģenētiskās slimības</u>	
<i>Retāk:</i>	pigmentētas dzimumzīmes
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>	
<i>Ļoti bieži:</i>	pireksija
<i>Bieži:</i>	drebuļi, nogurums
<i>Retāk:</i>	karstuma sajūta, eritēma injekcijas vietās, letargija, savārgums, perifēriskā tūska, sāpes, tūska ar bedrītes veidošanos nospiežot, temperatūras reakcija, vājums
<u>Izmeklējumi</u>	
<i>Bieži:</i>	samazināts svars, paaugstināta ķermeņa temperatūra
<i>Retāk:</i>	pazemināts olbaltumvielu līmenis plazmā, paaugstināts hlorīdu līmenis plazmā, paaugstināts urīnvielas līmenis plazmā, pazemināts hematokrīts, pazemināts hemoglobīna saturs plazmā, pazemināts piesātinājums ar skābekli, pazemināts kopējais olbaltumvielu līmenis
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>	
<i>Bieži:</i>	sāpes pēc procedūras, nobrāzumi
<i>Retāk:</i>	čulgu veidošanās, asiņošana pēc procedūras

* skat. c punktu.

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

No smagām nevēlamām blakusparādībām (SAEs) *PhotoBarr* PDT + OM grupā 44 (23,1%) tika uzskatītas par tādām, kas saistītas ar ārstēšanu. Visbiežākās ar ārstēšanu saistītās nopietnas blakusparādības (SAR) bija dehidratācijas reakcija (4%), kas novērota 5 pacientiem. Visizplatītākās smagas nevēlamās blakusparādības, ko novēroja bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (8% - 11

pacienti), īpaši, slikta dūša (3%-4 pacientiem), vemšana (3% - 4 pacientiem) un sāpes vēdera augšdaļā (2% - 2 pacientiem).

Ar ārstēšanu saistītā barības vada stenoze (kas ietver barības sašaurināšanos un barības vada striktūras), par ko ziņoja *PhotoBarr* PDT + OM grupā, galvenokārt bija vieglas vai vidējas intensitātes (92%). Visas stenozes bija saistītas ar ārstēšanu, no kurām 1% gadījumu tika uzskatīts par smagiem.

Pēc pirmā ārstēšanas kursa barības vada stenožu biežums bija 12%. Pēc otras ārstēšanas kursa, stenožu biežuma īpatsvars palielinājās līdz 32%, īpaši tajās zonās, kur otrā ārstēšana pārklājas pirmajai, un tiem pacientiem, kuri saņēma trešo ārstēšanas kursu, palielinājās vēl par 10%. Lielākā daļa no sašaurinājumiem bija no vieglas vai vidējas pakāpes, ko bija iespējams novērst ar 1-2 dilatācijām. Astoņi procenti bija smagas pakāpes stenozes, kad nepieciešamas vairākkārtējas (6 - >10) dilatācijas. Barības vada stenozes veidošanos nevar samazināt vai novērst ar steroīdu preparātu lietošanu.

4.9 Pārdozēšana

PhotoBarr

Nav ziņots par *PhotoBarr* pārdozēšanas gadījumiem. Ieteicamā 2 mg/kg zāļu deva vienas devas vietā tika ievadīta divas reizes ar divu dienu starplaiku (10 pacientiem) un trīs reizes divu nedēļu laikā (1 pacientam), nekādas nopietnas nevēlamas blakusparādības netika konstatētas. Pārdozēšanas ietekme uz fotosensitivitāti ilgumu nav zināma. Ja ir ievadīta pārmērīga *PhotoBarr* deva, lāzera ārstēšanu nedrīkst veikt. Pārdozēšanas gadījumā pacientiem 90 dienas jāšargā acis un āda no tiešas saules gaismas vai spoža telpu apgaismojuma iedarbības. Šajā laikā pacientiem jāpārbauda atlieku fotosensitivitāte (skatīt apakšpunktu 4.4.). Nātrija porfimērs nav dializējams.

Lāzera gaisma

Daži pacienti ar virspusējiem endobronhiāliem audzējiem tika apstaroti ar gaismas devām, kas divas līdz trīs reizes pārsniedz ieteikto devu. Vienam pacientam tas izraisīja dzīvībai bīstamu aizdusu; pārējiem diviem pacientiem nekādas nopietnas komplikācijas netika novērotas. Pēc gaismas pārdozēšanas var gaidīt pastiprinātus simptomus un normālu audu bojājumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: fotodinamiskā/staru terapijā izmantojamās gaismjūtīgas vielas, ATĶ kods: ATC L01X D01

Darbības mehānisms

Nātrija porfimērs ir porfīnu daļu maisījums, kas ir savienotas ķēdēs pa 2 līdz 8 daļām.

Nātrija porfimēra citotoksiskā iedarbība ir atkarīga no gaismas un skābekļa. Fotodinamiskā terapija ar *PhotoBarr* ir 2-pakāpju process. Pirmā pakāpe ir intravenoza *PhotoBarr* injekcija. Izdalīšanās no dažādiem audiem notiek pēc 40-72 stundām, taču audzēji, āda un retikuloendoteliālās sistēmas orgāni (ieskaitot aknas un liesu) saglabā nātrija porfimēru ilgāku laika periodu. Ārstējamās zonas apstarošana ar 630 nm viļņu garuma lāzera gaismu veido otro terapijas pakāpi. Audzēju un displastisko audu selektivitāte ārstēšanā var rasties daļēji selektīvas nātrija porfimēra aizturēšanas rezultātā, bet galvenokārt selektīvas gaismas saņemšanas rezultātā. Nātrija porfimēra PDT izraisīti šūnu bojājumi ir brīvo radikāļu reakciju izplatīšanās sekas. Radikāļu aktivēšana var rasties pēc tam, kad nātrija porfimērs absorbē gaismu, lai veidotu porfirīna ierosinātu stāvokli. Tad spinu pāreja no nātrija porfimēra uz molekulāro skābekli var radīt jonizēto skābekli. Turpmākajās brīvo radikāļu reakcijās var veidoties superoksīda un hidroksila radikāļi. Audzēja šūnu bojāeja rodas arī išēmiskas nekrozes rezultātā, kas ir sekundāra asinsvadu oklūzijai, ko daļēji veicina tromboksāna A₂ atbrīvošanās. Ārstēšana ar lāzeru ierosina fotokīmisku, nevis termisku darbību. Nekrotiska reakcija un ar to saistītā iekaisuma reakcija attīstās vairāku dienu laikā.

Klīniskā efektivitāte

Kontrolētajā klīniskajā pētījumā *PhotoBarr* PDT + OM (omeprazols) pacientu grupa (n=183) tika salīdzināta ar pacientu grupu, kuri saņem tikai OM (n=70). Šim pētījumam atbilstošajiem pacientiem bija jābūt ar biopsiju pierādītai HGD Bareta barības vadā (BO). Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja viņiem bija invazīvs barības vada vēzis, ja viņiem anamnēzē bija cita veida, nevis ne-melanomas ādas vēzis, vai arī ja viņi jau iepriekš bija saņēmuši barības vada PDT. Citi izslēgšanas kritēriji bija pacienti, kuriem kontraindicēta omeprazola terapija.

Ārstēšanai ar PDT randomizētie pacienti saņēma *PhotoBarr* devu 2 mg uz kg ķermeņa masas lēnā 3 līdz 5 minūšu ilgā injekcijā. Pēc *PhotoBarr* injekcijas viņi saņēma 1 vai 2 apstarošanas ar lāzera gaismu. Pirmais lāzera gaismas seanss notika 40-50 stundas pēc injekcijas, un otrais seanss, ja tāds tika nozīmēts, notika 96-120 stundas pēc injekcijas. Vienlaicīga omeprazola (20 mg divas reizes dienā) lietošana sākās vismaz 2 dienas pirms *PhotoBarr* injekcijas. Pacienti, kas tika randomizēti tikai OM grupā, visu pētījuma laiku saņēma iekšķīgi 20 mg omeprazola divas reizes dienā.

Pacienti tika apsekoti ik pēc 3 mēnešiem, līdz 4 secīgi, ceturkšņa apsekošanas endoskopiskās biopsijas rezultāti attiecībā uz HGD bija negatīvi, un pēc tam – ik pēc diviem gadiem, līdz pēdējais pētījumā iesaistītais pacients bija izvērtēts vismaz pēc 24 mēnešu apsekojuma pēc randomizācijas.

PhotoBarr PDT + OM bija efektīvs HGD likvidēšanā pacientiem ar BO. Saskaņā ar galīgo analīzi, kas veikta vismaz pēc 24 mēnešu apsekošanas, statistiski nozīmīgs pacientu procentuālais īpatsvars (77%) *PhotoBarr* PDT + OM grupā uzrādīja pilnīgu HGD ablāciju salīdzinājumā ar 39% pacientu tikai OM grupā ($p < 0,0001$). Piecdesmit diviem procentiem pacientu PDT + OM grupā bija normāls plakanšūnu epitēlijs, un 59% pacientu nebija displāzijas, salīdzinot ar attiecīgi 7% un 14% tikai OM grupā ($p < 0,0001$). Šie rezultāti apstiprina rezultātus, kas novēroti pēc vismaz 6 mēnešu apsekošanas, kas uzrādīja HGD ablāciju 72% pacientu *PhotoBarr* PDT + OM grupā salīdzinājumā ar 31% tikai OM grupā. Četrdesmit vienam procentam pacientu bija normāls plakanšūnu epitēlijs, un 49% pacientu nebija displāzijas.

Pēc vismaz divu gadu apsekošanas perioda 13% pacientu *PhotoBarr* PDT + OM grupā slimība bija progresējuši līdz vēzim salīdzinājumā ar 28% tikai OM grupā, ārstēšanai paredzētā populācijā */intent-to-treat (ITT)*. To pacientu īpatsvars, kuru slimība progresēja līdz vēža stadijai, *PhotoBarr* PDT + OM grupā bija statistiski zemāks nekā tikai OM grupā ($p = 0,0060$). Dzīvildzes līknes liecināja, ka visa apsekošanas perioda beigās, pacientiem *PhotoBarr* PDT + OM grupā bija 83% izredzes atbrīvoties no vēža salīdzinājumā ar 53% izredzēm pacientiem tikai OM grupā. Divu terapijas grupu dzīvildzes līkņu salīdzinājums, izmantojot *log rank* testu, uzrādīja statistiski nozīmīgu līkņu atšķirību abās grupās ITT populācijā ($p = 0,0014$), liecinot par nozīmīgu vēža progresēšanas aizkavēšanos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nātrija porfimēra farmakokinētiskās pētījums tika veikts 12 endobronhiālā vēža pacientiem un 23 veselīgiem subjektiem (11 vīriešiem un 12 sievietēm), kuriem lēni intravenozi tika ievadīts nātrija porfimērs – 2 mg/kg. Plazmas paraugi tika ņemti līdz pat 56 dienas (pacientiem) vai 36 dienas (brīvprātīgajiem) pēc injekcijas. Pacientiem, vidējā augstākā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija 79,6 µg/ml (CV 61%, amplitūda 39-222); bet brīvprātīgajiem (C_{max}) bija 40 µg/ml un AUC_{inf} bija 2400 µg/h/ml.

Izkliede

In vitro nātrija porfimēra piesaiste cilvēka seruma proteīnam ir ap 90%, un tā nav atkarīga no koncentrācijas diapazonā no 20 līdz 100 µg/ml.

Izvadīšana

Nātrija porfimērs tiek izvadīts no organisma lēni, pacientiem vidējais CL_T ir 0,859 ml/h/kg (CV 53%).

Noārdīšanās serumā saīsināšana bija bieksponenciāla ar lēnu izklijes fāzi un ļoti ilgu eliminācijas fāzi, kas sākās aptuveni 24 stundas pēc injekcijas. Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 21,5 dienas (CV 26%, diapazons no 264 līdz 672) pacientiem un 17 dienas brīvprātīgajiem.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumu ietekme uz nātrija porfimēra iedarbību nav novērtēta. (skatīt apakšpunktu 4.2, 4.3 un 4.4).

Dzimums neietekmēja farmakokinētiskos rādītājus, izņemot t_{max} , kas bija aptuveni 1,5 stundas sievietēm un 0,17 stundas vīriešiem. Paredzētās fotoaktivācijas laikā – 40-50 stundas pēc injekcijas nātrija porfimēra farmakokinētiskais raksturojums vīriešiem un sievietēm bija ļoti līdzīgs.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Nātrija porfimērs nebija mutagēns standarta genotoksicitātes testos bez gaismas /apstarošanas/. Aktivējot ar gaismu, nātrija porfimērs bija mutagēns dažos *in-vitro* testos.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi bija nepietiekami, lai pamatotu nātrija porfimēra drošumu grūtniecības laikā, joaktivēšana ar gaismu netika izmantota. Šajos pētījumos žurkā un trušiem novēroja fetotoksicitāte, bet ne teratogenitāti tikai pie novērtētajām intravenozajām devām (lielākām vai vienādām ar 4 mg/kg) un biežāk (ik dienas) nekā klīniskajā praksē.

Preklīniskie pētījumi liecina, ka *PhotoBarr* sastāvdaļu izdalīšanās notiek galvenokārt ar izkārnījumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Sālsskābe (pH-noregulēšanai)

Nātrija hidroksīds (pH-noregulēšanai)

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem, izņemot apakšpunktā 6.6. minētos, sajaukt nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Pulveris: 3 gadi

Pēc pagatavošanas: izlietot nekavējoties (3 stundu laikā)

Pēc tam, kad *PhotoBarr* ir pagatavots, tas jāizlieto nekavējoties (3 stundu laikā) un jāsargā no gaismas. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanā pierādīta 3 stundas pie 23°C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles nav izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un nosacījumiem, lai zāles lietotu, pirms to lietošanas atbild pats lietotājs.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot, ja beidzies uz iepakojuma un flakona norādītais derīguma termiņš.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavota zāļu šķīduma glabāšanas noteikumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

75 mg pulveris flakonā (I klases stikls, tilpums 40 ml) ar pelēku butila aizvākojumu.
Iepakojuma izmērs: 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Norādījumi par šķīdināšanu

PhotoBarr 75 mg pudelītes saturs jāšķīdina 31,8 ml 5% glikozes šķīduma injekcijām, kā rezultātā iegūst galīgo nātrija porfimēra koncentrāciju 2,5 mg/ml šķīduma injekcijām.

Nelietot citus atšķaidītājus. Nejaukt vienā šķīdumā *PhotoBarr* ar citām zālēm. Jāšķīdina pietiekams skaits *PhotoBarr* flakonu, lai pacientam nodrošinātu 2 mg/kg devu. Lielākajai daļai pacientu (līdz 75 kg) pietiek ar diviem *PhotoBarr* flakoniem (75 mg). Katriem papildu 7,5 kg ķermeņa masas būs nepieciešams *PhotoBarr* 15 mg flakons.

Izlijis šķīdums un tā likvidēšana

Izlijis/izšķīdītais *PhotoBarr* ir jānoslauka ar mitru lupatu. Jāizvairās no saskares ar acīm un ādu, jo gaismas klātbūtnē iespējamās fotosensitivitātes reakcijas; ieteicams lietot gumijas cimdus un aizsargbrilles.

PhotoBarr paredzēts vienreizējai lietošanai, un jebkāds neizlietots šķīdums ir jāizmet.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nejaušs kontakts

PhotoBarr nav primārs acu vai ādas kairinātājs. Taču, pateicoties tā spējai izraisīt paaugstinātu jutību pret gaismu spilgtas gaismas klātbūtnē, *PhotoBarr* var kairināt acis/ādu. Šķīduma sagatavošanas un lietošanas laikā ir svarīgi izvairīties saskares ar acīm un ādu. Tāpat kā terapeitiskas pārdozēšanas gadījumā katrs cilvēks, kurš nejauši pakļauts pārmerīgai zāļu iedarbībai ir jāpasargā no spilgtas gaismas ietekmes.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/272/002

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2004. gada 25. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 4. marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

Zāles vairs nav reģistrētas

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Axcan Pharma SAS
Route de Bû
78550 Houdan
Francija

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

RAĪ jāsaskaņo izglītojošie materiāli ar nacionālajām kompetentajām iestādēm, lai nodrošinātu, ka visi veselības aprūpes speciālisti, kuri izrakstīs un/vai izsniegs *PhotoBarr*, ir apgādāti ar sekojošo:

- ārsta rokasgrāmata,
- ārsta diapozitīvu komplekts,
- veselības aprūpes speciālista zāļu nozīmēšanas un uzraudzības rokasgrāmata,
- pacienta brīdinājuma karte,
- pacienta rokasgrāmatinstrukcija

Izglītojošajos materiālos jāiekļauj šādi būtiski elementi:

Ārsta rokasgrāmata un diapozitīvu komplekts

- Izglītojošie materiāli ir paredzēti kā palīgs ārstam, lai optimizētu porfimēra terapijas riska un ieguvumu attiecību.
- Pacientus NEDRĪKST ārstēt ar porfimēru, ja:
 - o viņiem ir smaga aknu saslimšana,
 - o viņiem ir trahejas vai bronhoezofagālā fistula,
 - o ir aizdomas par lielo asinsvadu eroziju.
- Zāles jālieto piesardzīgi, ja pacientiem ir vidēji smaga aknu saslimšana.
- Pirms ārstēšanas sākšanas:
 - o pacientam jānosaka ādas tips,
 - o pacientam jāzina, ka porfimēram ir garš pusizvades periods un ka savienojums aktivējas gaismas klātbūtnē,
 - o pacients 60 - 90 dienas pēc ārstēšanas nedrīkst uzturēties gaismā,
 - o visiem pacientiem jāzina, ka ultravioletās gaismas bloķējošie līdzekļi neiedarbojas uz redzamo gaismu, kas aktivizē porfimēru,
 - o pacientiem jāapzinās potenciālie riska faktori (ādas fototips un aknu funkcijas traucējumi),
 - o pacienti jāinformē, ka, ja ārstēšanas laikā ar porfimēru vai pēc tās parādās fotosensivitātes pazīmes/simptomi, ir jāgriežas pie ārsta.

Veselības aprūpes speciālista zāļu nozīmēšanas un uzraudzības rokasgrāmata

- Svarīgi ir precīzi ievērot pareizo porfimēra pagatavošanas un nozīmēšanas secību.
- Svarīgi ir piemērot pareizo gaismas devu un lāzera iestatījumu.
- Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

- Veselības aprūpes speciālistiem jāzina, ka ārstēšanas laikā vai neilgi pēc tam var parādīties blakusparādības, un kā tās ārstēt.
- Pacients jābrīdina par ilgtermiņa blakusparādību, īpaši fotosensitivitātes, iespēju un, ja tās parādās, nepieciešamību vērsties pēc medicīniskās palīdzības.
- Ierakstiet pacienta ādas tipu un injekcijas datumu pacienta brīdinājuma kartē.

Pacienta brīdinājuma karte

- Šo karti nepieciešams uzrādīt visiem ārstiem, kas ārstē pacientu.
- Jāzina, ka PhtotoBarr
 - o saglabājas organismā 60 - 90 dienas pēc injekcijas,
 - o tiek aktivizēts ar redzamo gaismu,
 - o piemīt paaugstināts fotosensitivitātes (jutība pret gaismu) risks,
 - o iedarbībai pakļautā āda vairumā gadījumu kļūst sarkana un būs nepatīkamas sajūtas, bet iespējama arī nopietna fotosensitivitātes reakcija,
 - o komerciāli pieejamie saules gaismas aizsargfiltri nav efektīvi fotosensitivitātes novēršanā,
 - o fotosensivitāti var novērst vienīgi neuzturoties gaismā 90 dienas pēc PhotoBarr injekcijas.
- PhotoBarr nedrīkst lietot, ja Jums ir smaga aknu saslimšana (piem., ciroze).
- Jums ir jāpārbauda ādas tips.
- Vieta kartē, kurā ārsts ieraksta ādas tipu un injekcijas datumu.

Pacienta rokasgrāmata

- Īsa ievadinformācija par Bareta barības vadu (barības vada apakšdaļas patoloģija) un augstas pakāpes displāziju.
- Kas ir fotodinamiskā terapija.
- Ja pacientam ir smaga aknu saslimšana, par to jāinformē ārsts **pirms** terapijas sākšanas.
- Jāzina, ka PhtotoBarr
 - o saglabājas pacienta organismā 60 - 90 dienas pēc injekcijas,
 - o tiek aktivizēts ar redzamo gaismu,
 - o piemīt paaugstināts fotosensitivitātes (paaugstinātas jutības pret gaismu) risks,
 - o iedarbībai pakļautā āda vairumā gadījumu kļūst sarkana un būs nepatīkamas sajūtas, bet iespējama arī nopietna fotosensitivitātes reakcija,
 - o komerciāli pieejamie saules gaismas aizsargfiltri nav efektīvi fotosensitivitātes novēršanā,
- Fotosensivitāti var novērst vienīgi neuzturoties gaismā 90 dienas pēc PhotoBarr injekcijas.
- Svarīgi, lai pacients izstāsta ārstam, ja viņš ir ticis pakļauts saules gaismas iedarbībai pēc ārstēšanas ar PhotoBarr.
- Ir iespējamas vairākas blakusparādības, par kurām pacientam jāzina.

• CITI NOSACĪJUMI

Riska vadības plāns

RAĪ apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumus, kas norādītas farmakovigilances plānā un par kurām panākta vienošanās Riska vadības plāna (*Risk Management Plan* - RMP) 2. versijā, kas iekļauta reģistrācijas pieteikuma 1.8.2modulī, kā arī turpmākajos RMP grozījumos, kas saskaņoti ar CHMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīniju par cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības plānu, atjaunotais RMP jāiesniedz vienlaikus ar nākamo Periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (*Periodic Safety Update Report - PSUR*).

Turklāt atjaunonāts RMP jāiesniedz:

- ja ir saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc EMEA pieprasījuma.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**Kartona kaste – 15 mg****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

PhotoBarr 15 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Nātrija porfimeris (*Porfimer sodium*)

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens flakons satur 15 mg nātrija porfimēra pulvera.
Pēc izšķīdināšanas katrs šķīduma ml satur 2,5 mg nātrija porfimēra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sālsskābe, nātrija hidroksīds (pH noregulēšanai).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas
Pēc izšķīdināšanas, pasargāt no gaismas un izlietot 3 stundu laikā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pinnacle Biologics B.V.

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/272/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakons 15 mg - 7 ml****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

PhotoBarr 15 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Nātrijs porfimeris (*Porfimer sodium*)
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

15 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kaste – 75 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PhotoBarr 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Nātrija porfimeris (*Porfimer sodium*)

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens flakons satur 75 mg nātrija porfimēra.
Pēc izšķīdināšanas katrs šķīduma ml satur 2,5 mg nātrija porfimēra .

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sālsskābe, nātrija hidroksīds (pH noregulēšanai).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas
Pēc izšķīdināšanas, pasargāt no gaismas un izlietot 3 stundu laikā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pinnacle Biologics B.V.

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/272/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Flakons 75 mg - 40 ml****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

PhotoBarr 75 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Nātrija porfimeris (*Porfimer sodium*)
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

75 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

PhotoBarr 15 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai *Porfimer sodium*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir *PhotoBarr* un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms *PhotoBarr* lietošanas
3. Kā lietot *PhotoBarr*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *PhotoBarr*
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR PHOTOBARR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

PhotoBarr ir zāles, ko aktivizē gaisma un kuras tiek lietotas fotodinamiskā terapijā (PDT) kombinācijā ar bezliesmas sarkanu lāzera gaismu. PDT iedarbojas tieši uz patoloģiskām šūnām un iznīcina tās.

PhotoBarr lieto, lai novērstu augstas pakāpes displāziju (šūnas ar atipiskām izmaiņām, kas palielina vēža rašanās risku) pacientiem ar Barēta barības vadu.

2. PIRMS PHOTOBARR LIETOŠANAS

Nelietojiet *PhotoBarr* šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret nātrija porfimeru vai citiem porfirīniem, vai pret citām *PhotoBarr* sastāvdaļām (minētas 6. apakšpunktā „Ko *PhotoBarr* satur”),
- ja Jums ir porfirija,
- ja Jums ir savienojums (fistula) starp barības vadu un elpošanas ceļiem,
- ja Jums ir barības vada vēnu patoloģija vai citu lielo asinsvadu erozija,
- ja Jums ir čūlas barības vadā,
- ja Jums ir smagi aknu funkciju traucējumi vai nieru darbības traucējumi.

Īpaša piesardzība, lietojot *PhotoBarr*, nepieciešama šādos gadījumos

Pasakiet sava ārstam ja uz Jums attiecas zemāk minētais:

- Jūs lietojat jebkādas citas zāles (skatīt zemāk),
- Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi,
- Jūsu ģimenē ir bijuši kataraktas gadījumi,
- Jums ir 75 gadi vai vairāk,
- Jums ir vai ir bijusi smaga sirds vai plaušu slimība.

PhotoBarr nedrīkst izmantot bērnu ārstēšanā, kuru vecums nesasniedz 18 gadus, pieredzes trūkuma dēļ.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Dažas zāles, piemēram, antibiotikas vai zāles pret diabētu, var palielināt fotosensitivitātes reakciju risku.

***PhotoBarr* lietošana ar uzturu**

Lāzera gaismas terapija izraisīs apgrūtinātu rīšanu (sāpes, sliktu dūšu un vemšanu). Tādēļ Jums dažas dienas (dažos gadījumos līdz pat 4 nedēļām) vajadzētu uzņemt tikai šķidru barību. Ja ēšana vai dzeršana kļūst neiespējama, vai turpinās vemšana, griezieties pie ārsta pēc medicīniskās palīdzības.

Grūtniecība un zīdīšana

PhotoBarr nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Ārstēšanās laikā ar *PhotoBarr* un līdz pat 90 dienām pēc *PhotoBarr* lietošanas sievietēm reproduktīvajā vecumā jālieto atbilstoša kontracepcijas metode.

Pirms ārstēšanās ar *PhotoBarr* ir jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transporta līdzekli vai apkalpot mehānismus netika veikti. Gaismas terapijas laikā jūs varat saņemt nomierinošus līdzekļus. Šādā gadījumā jums vajadzētu izvairīties no aktivitātēm, kur nepieciešama uzmanība vai koncentrēšanās, piemēram, transporta līdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana,

3. KĀ LIETOT PHOTOBARR

Kā darbojas fotodinamiskā terapija (PDT)?

Viens PDT kurss sastāv no vienas *PhotoBarr* injekcijas un vienas vai divām lāzera apstarošanām. Lai palielinātu atbildes reakciju, ir nepieciešami līdz 3 PDT kursi ar vismaz 90 dienu starplaiku.

PhotoBarr injicēšana: Jūs saņemsiet vienu intravenozu *PhotoBarr* injekciju (2 mg uz 1 kg ķermeņa svara) 40 līdz 50 stundas pirms apstarošanas ar lāzera gaismu. Sarkanbrūnas krāsas šķīdums tiek lēni, 3 – 5 minūšu laikā injicēts vēnā.

Apstarošana ar lāzera gaismu: ārsts apstaros noteikto vietu ar sarkanu lāzera gaismu (bezliesmas lāzeru), ievadot to caur endoskopu (ierīci, kas ļauj redzēt ķermeņa iekšējo orgānu daļas). Jums var nozīmēt otru apstarošanu ar lāzera gaismu 96 – 120 stundas pēc sākotnējās *PhotoBarr* injekcijas. Lai mazinātu diskomfortu, Jums kopā ar vietējo anestēziju tiks ievadīts nomierinošs līdzeklis.

Ja Jūs izlaižat lāzera terapiju

Lai terapija iedarbotos, nepieciešamas gan zāles, gan lāzera gaisma. Ja Jūs atklājat, ka neesat apmeklējis(-usi) lāzera terapijas seansu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts izlems, kā turpināt ārstēšanu.

Kā novērst paaugstinātas jutības pret gaismu reakciju?

Paaugstinātas jutības pret gaismu reakcijas ir ļoti izplatītas *PhotoBarr* terapijas blakusparādības, (tās skar vairāk nekā 2 no 3 lietotājiem). Tās galvenokārt izpaužas kā saules apdegumiem līdzīgas reakcijas vai kā viegls gaismas iedarbībai pakļautas ādas apsārtums, pārsvarā uz sejas un rokām.

90 dienas pēc *PhotoBarr* injekcijas Jums jāveic piesardzības pasākumi, lai izvairītos no ādas un acu pakļaušanas tiešas saules gaismas iedarbībai. Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, šis periods var būt ilgāks.

Tā kā *PhotoBarr* aktivizē gaismas sarkanais spektrs, saules aizsargfiltri, kas pasarga no UV (ultravioletās) gaismas iedarbības, nepasargās Jūs no paaugstinātas jutības pret gaismu reakcijām.

Tiešas saules gaisma

Pirms Jūs dodaties saņemt *PhotoBarr* injekciju, pārbaudiet, vai Jums mājās ir atbilstošas žalūzijas un aizkari, lai neļautu telpās iekļūt spožai saules gaismai. Ja Jūs ejat laukā dienas laikā (arī mākoņainā laikā un braucot transporta līdzeklī), Jums jāveic šādi piesardzības pasākumi:

- nosedziet pēc iespējas vairāk ādas, uzvelkot kreklu ar garām piedurknēm, garās bikses, zeķes, apavus, cimdus un cepuri ar platām malām;
- aizsargājiet acis ar tumšām saulesbrillēm;
- neaizmirstiet paņemt līdzī vizītē pie ārsta aizsargapģērbu un saulesbrilles, jo Jums būs paaugstināta jutība pret gaismu uzreiz pēc injekcijas.

Iekštelpu apgaismojums

Izvairieties no tieša spoža iekštelpu apgaismojuma iedarbības, ieskaitot zobārsta spuldzes, operācijas telpas spuldzes, neaizsegta gaismas spuldzes nelielā attālumā vai neona gaismas. Taču, lai paātrinātu dabisko zāļu deaktivēšanas procesu organismā, ir ieteicams pakļaut ādu normāla līmeņa iekštelpu apgaismojuma iedarbībai. Jums nav jāuzturās aptumšotās telpās.

Ādas paaugstinātas jutības pret gaismu pārbaude

Aptuveni 90 dienas pēc *PhotoBarr* injekcijas Jums ir jāpārbauda ādas jutība pret gaismu, rīkojoties sekojoši:

izgrieziet 5 cm lielu caurumu papīra maisiņā un uzvelciet to uz rokas vai elkoņa (ne uz sejas); 10 minūtes ļaujiet saules gaismai iedarboties uz nelielu ādas laukumiņu ; pēc vienas diens pārbaudiet, vai ādas nav apsārtusi, pietūkusi, vai nav parādījušās čūlas.

- Ja nav nevienas no šīm pazīmēm, tad Jūs varat pakāpeniski atgriezties pie savām parastajām nodarbībām brīvā dabā, ierobežojot sevis pakļaušanu saules iedarbībai dienas vidū.
- Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm, turpiniet sargāt sevi no spožas gaismas iedarbības vēl divas nedēļas un tad atkārtojiet ādas pārbaudi.

Ja Jūs brīvdienās dodaties uz kādu reģionu, kurā ir vairāk saules gaismas, neaizmirstiet atkārtot ādas pārbaudi, īpaši ja kāda ķermeņa zona kopš *PhotoBarr* terapijas nav bijusi pakļautas saules gaismas iedarbībai.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, *PhotoBarr* var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visiem pacientiem, kuri saņem *PhotoBarr*, būs paaugstināta jutība pret gaismu (jutīgi pret gaismu), un viņiem jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no tiešas saules gaismas un

spoža telpu apgaismojuma iedarbības (skatīt augstāk *Kā novērst paaugstinātas jutības pret gaismu reakciju*).

Nekavējoties paziņojiet ārstam:

- ja Jūs ievērojat redzes izmaiņas, Jums jāapmeklē acu slimību speciālists.
- ja Jūs nevarat norīt vai atkārtojas vemšana.

Blakusparādībām var būt noteikts biežums, ko nosaka šādi:

Ļoti biežas:	rodas vairāk kā 1 no 10 lietotājiem
Biežas:	rodas 1-10 no 1 00 lietotājiem
Retas:	rodas 1-10 no 1 000 lietotājiem
Ļoti retas:	rodas 1-10 no 10 000 lietotājiem
Ārkārtīgi retas:	rodas mazāk kā 1 no 10 000 lietotājiem
Nezināmas:	Biežumu nevar noteikt no pieejamiem datiem.

Ļoti biežas blakusparādības:

- drudzis,
- paaugstinātas jutības pret gaismu reakcijas (skatīt 3. apakšpunktu),
- vemšana, slikta dūša,
- barības vada sašaurināšanās, apgrūtināta rīšana, kas var izraisīt sāpes,
- aizcietējums, atūdeņošanās.

Biežas blakusparādības:

- muguras sāpes, sāpes rokās un kājās, sāpes ārstēšanas dēļ,
- galvassāpes, nervozitāte, durstoša sajūta, miega traucējumi,
- velkoša sajūta vēderā, vemšana ar asinīm,
- barības vada traucējumi, tādi kā čūlas, kairinājums vai sašaurināšanās,
- caureja, tumšas, darvas krāsas fekālijas, kakla sāpes, žagas, atraugas,
- šķidrums krūtīs, sāpes krūtīs, paaugstināta sirdsdarbība, aizdusa, , drebuļi drudža laikā vai no aukstuma,
- svara zudums, pazemināta ēstgriba, nogurums, garšas zudums,
- ādas čūlas, izsitumi, nātrenē, ādas krāsas izmaiņas, nobrāzumi, rētas, audu izmaiņas, pumpas, mazas ādas cistas, sausa un trausla āda.

Retas blakusparādības:

- elpošanas traucējumi, skābekļa līmeņa pazemināšanās, smakšana, elpceļu tūska, šķidrums elpceļos, elpas trūkums fizisko aktivitāšu laikā, sēkšana, klepus ar krēpām, klepus ar asinīm, aizsmakums (ciet deguns),
- plaušu infekcijas, blakusdobumu infekcijas,
- sāpes krūtīs vai arī sirds infarkts, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, diskomforta sajūta krūtīs,
- novirzes no normas asins analīžu rezultātos, ieskaitot balto asins šūnu skaita palielināšanos, zemu kālija līmeni
- asiņošana, asins zudums, pastiprināta zilumu veidošanās,
- krūšu palielināšanās vīriešiem, nespēja urinēt, temperatūras nepanesība, auksti sviedri, svīšana naktī,
- vispārēja tūska, sāpes visā ķermenī, skeleta - muskuļu sāpes krūtīs, locītavu stīvums, pēdu iekaisums
- drebuļi, nemiers, reibonis, nejutīgums, pietvīkums, vājums, nepatīkamas izjūtas,
- dzirdes zudums, zvanīšana ausīs, acu pietūkums, sāpes acīs,

- izsitumi, injekcijas vietas apsārtums, nagu sēnīšu infekcijas, ādas infekcijas, čūlas, ādas nieze, pastiprināta audu veidošanās ādās ievainojuma vietā, rētu sāpes, krevēļu veidošanās, dzimumzīmju veidošanos ādā, matu augšanas traucējumi.

Nezināma biežuma blakusparādības

- plaušu infekcija
- pazemināts sarkano asinsšūnu (eritrocītu) daudzums asinīs
- katarakta
- zarnu bojājums, patoloģisks atvērums starp elpvad un barības vadu
- alerģiska reakcija
- asins recekļi asinsvados, artēriju nobloķēšanās, vēnu iekaisums

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT *PHOTOBARR*

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot PhotoBarr, ja beidzies uz iepakojuma un flakona norādītais derīguma termiņš.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc izšķīdināšanas, *PhotoBarr* šķīdumu jāizlieto nekavējoties (3 stundu laikā). Ķīmiska un fizikāla šķīduma lietošanas stabilitāte pierādīta 3 stundas 23°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, produktu jāizlieto nekavējoties. Ja tas nav izlietots nekavējoties, izlietošanas laiks un apstākļi paliek ārsta atbildībā.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko PhotoBarr satur

- Aktīvā viela ir nātrijs porfimērs. Katrs flakons satur 15 mg nātrijs porfimēra. Pēc izšķīdināšanas katrs šķīduma ml satur 2,5 mg nātrijs porfimēra.
- Pārējās sastāvdaļas ir sālsskābe un nātrijs hidroksīds (pH noregulēšanai).

PhotoBarr ārējais izskats un iepakojums

PhotoBarr ir sarkanbrūns pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Viens vienreiz lietojams flakons vienā iepakojumā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Lai saņemtu papildus informāciju par zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

PhotoBarr 75 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai *Porfimer sodium*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir *PhotoBarr* un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms *PhotoBarr* lietošanas
3. Kā lietot *PhotoBarr*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *PhotoBarr*
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR PHOTOBARR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

PhotoBarr ir zāles, ko aktivizē gaisma un kuras tiek lietotas fotodinamiskā terapijā (PDT) kombinācijā ar bezliesmas sarkanu lāzera gaismu. PDT iedarbojas tieši uz patoloģiskām šūnām un iznīcina tās.

PhotoBarr ir pielietojams augstas pakāpes displāzijas (šūnas ar atipiskām izmaiņām, kas palielina vēža rašanās risku) pacientiem ar Barēta barības vadu.

2. PIRMS PHOTOBARR LIETOŠANAS

Nelietojiet *PhotoBarr* šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret nātrija porfimēru vai citiem porfirīniem, vai pret citām *PhotoBarr* sastāvdaļām (minētas 6. apakšpunktā „Ko *PhotoBarr* satur”)
- ja Jums ir porfīrija,
- ja Jums ir savienojums (fistula) starp barības vadu un elpošanas ceļiem,
- ja Jums ir barības vada vēnu patoloģija vai citu lielo asinsvadu erozija,
- ja Jums ir čūlas barības vadā,
- ja Jums ir smagi aknu funkciju traucējumi vai nieru darbības traucējumi.

Īpaša piesardzība, lietojot *PhotoBarr*, nepieciešama šādos gadījumos

Pasakiet sava ārstam, ja uz Jums attiecas zemāk minētais:

- Jūs lietojat jebkādas citas zāles,
- Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi,
- Jūsu ģimenē ir bijuši kataraktas gadījumi,
- Jums ir 75 gadi vai vairāk,
- Jums ir vai ir bijusi smaga sirds vai plaušu slimība.

PhotoBarr nedrīkst izmantot bērnu ārstēšanā, kuru vecums nerasniedz 18 gadus, pieredzes trūkuma dēļ.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Dažas zāles, piemēram, antibiotikas un/vai zāles pret diabētu, var palielināt fotosensitivitātes reakciju risku.

PhotoBarr lietošana ar uzturu

Lāzera gaismas terapija izraisīs apgrūtinātu rīšanu (sāpes, sliktu dūšu un vemšanu). Tādēļ Jums dažas dienas (dažos gadījumos līdz pat 4 nedēļām) vajadzētu uzņemt tikai šķidru barību. Ja ēšana vai dzeršana kļūst neiespējama, vai turpinās vemšana, griezieties pie ārsta pēc medicīniskās palīdzības.

Grūtniecība un zīdīšana

PhotoBarr nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Ārstēšanās laikā ar PhotoBarr un līdz pat 90 dienām pēc PhotoBarr lietošanas sievietēm reproduktīvajā vecumā jālieto atbilstoša kontracepcijas metode.

Pirms ārstēšanās ar PhotoBarr ir jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus netika veikti. Gaismas terapijas laikā jūs varat saņemt nomierinošus līdzekļus. Šādā gadījumā jums vajadzētu izvairīties no aktivitātēm, kur nepieciešama uzmanība vai koncentrēšanās, piemēram, transporta līdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana.

3. KĀ LIETOT PHOTOBARR

Kā darbojas fotodinamiskā terapija (PDT)?

Viens PDT kurss sastāv no vienas PhotoBarr injekcijas un vienas vai divām lāzera apstarošanām. Lai palielinātu atbildes reakciju, ir nepieciešami līdz 3 PDT kursi ar vismaz 90 dienu starplaiku.

PhotoBarr injicēšana: Jūs saņemsiet vienu intravenozu PhotoBarr injekciju (2 mg uz 1 kg ķermeņa svara) 40 līdz 50 stundas pirms apstarošanas ar lāzera gaismu. Sarkanbrūnas krāsas šķīdums tiek lēni, 3 - 5 minūšu laikā injicēts vēnā.

Apstarošana ar lāzera gaismu: ārsts apstaros noteikto vietu ar sarkanu lāzera gaismu (bezliesmas lāzeru), ievadot to caur endoskopu (ierīci, kas ļauj redzēt ķermeņa iekšējo orgānu daļas). Jums var nozīmēt otru apstarošanu ar lāzera gaismu 96 – 120 stundas pēc sākotnējās PhotoBarr injekcijas. Lai mazinātu diskomfortu, Jums kopā ar vietējo anestēziju tiks ievadīts nomierinošs līdzeklis.

Ja Jūs izlaižat lāzera terapiju

Lai terapija iedarbotos, nepieciešamas gan zāles, gan lāzera gaisma. Ja Jūs atklājat, ka neesat apmeklējis(-usi) lāzera terapijas seansu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts izlems, kā turpināt ārstēšanu.

Kā novērst paaugstinātas jutības pret gaismu reakciju?

Paaugstinātas jutības pret gaismu reakcijas ir ļoti izplatītas PhotoBarr terapijas blakusparādības (tās skar vairāk nekā 2 no 3 lietotājiem). Tās galvenokārt izpaužas kā saules

apdegumiem līdzīgas reakcijas vai kā viegls gaismas iedarbībai pakļautās ādas apsārtums, pārsvarā uz sejas un rokām. **90 dienas** pēc *PhotoBarr* injekcijas Jums jāveic piesardzības pasākumi, lai izvairītos no ādas un acu pakļaušanas tiešas saules gaismas iedarbībai. Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, šis periods var būt ilgāks.

Par cik *PhotoBarr* aktivizē gaismas sarkanais spektrs, saules aizsargfiltri, kas pasarga no UV (ultravioletās) gaismas iedarbības, nepasargās Jūs no paaugstinātas jutības pret gaismu reakcijām.

Tieša saules gaisma

Pirms Jūs dodaties saņemt *PhotoBarr* injekciju, pārbaudiet, vai Jums mājās ir atbilstošas žalūzijas un aizkari, lai neļautu telpās iekļūt spožai saules gaismai. Ja Jūs ejat laukā dienas laikā (arī mākoņainā laikā un braucot transporta līdzeklī), Jums jāveic šādi piesardzības pasākumi:

- nosedziet pēc iespējas vairāk ādas, uzvelkot kreklu ar garām piedurknēm, garās bikses, zeķes, apavus, cimdus un cepuri ar platām malām;
- aizsargājiet acis ar tumšām saulesbrillēm;
- neaizmirstiet paņemt līdzī vizītē pie ārsta aizsargapģērbus un saulesbrilles, jo Jums būs paaugstināta jutība pret gaismu uzreiz pēc injekcijas.

Iekšējais gaismojums

Izvairieties no tieša spoža iekšējais gaismojuma iedarbības, ieskaitot zobārsta spuldzes, operācijas telpas spuldzes, neaizsegta gaismas spuldzes nelielā attālumā vai neona gaismas. Taču, lai paātrinātu dabisko zāļu deaktivēšanas procesu organismā, ir ieteicams pakļaut ādu normāla līmeņa iekšējais gaismojuma iedarbībai. Jums nav jāuzturās aptumšotās telpās.

Ādas paaugstinātas jutības pret gaismu pārbaude

Aptuveni 90 dienas pēc *PhotoBarr* injekcijas Jums ir jāpārbauda ādas jutība pret gaismu, rīkojoties šādi:

izgrieziet 5 cm lielu caurumu papīra maisiņā un uzvelciet to uz rokas vai elkoņa (ne uz sejas); 10 minūtes ļaujiet saules gaismai iedarboties uz nelielu ādas laukumiņu;

pēc vienas dienas pārbaudiet, vai āda nav apsārtusi, pietūkusi, vai nav parādījušās čūlas.

- Ja nav nevienas no šīm pazīmēm, tad Jūs varat pakāpeniski atgriezties pie savām parastajām nodarbībām brīvā dabā, ierobežojot sevi pakļaušanu saules iedarbībai dienas vidū.
- Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm, turpiniet sargāt sevi no spožas gaismas iedarbības vēl divas nedēļas un tad atkārtojiet ādas pārbaudi.

Ja Jūs brīvdienās dodaties uz kādu reģionu, kurā ir vairāk saules gaismas, neaizmirstiet atkārtot ādas pārbaudi, īpaši, ja kāda ķermeņa zona kopš *PhotoBarr* terapijas nav bijusi pakļauta saules gaismas iedarbībai.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, *PhotoBarr* var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visiem pacientiem, kuri saņem *PhotoBarr*, būs paaugstināta jutība pret gaismu (jutīgi pret gaismu), un viņiem jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no tiešas saules gaismas un spoža telpu apgaismojuma iedarbības (skatīt augstāk *Kā novērst paaugstinātas jutības pret gaismu reakciju*).

Nekavējoties paziņojiet ārstam:

- ja Jūs ievērojat redzes izmaiņas. Jums jāapmeklē acu slimību speciālists,
- ja Jūs nevarat norīt vai atkārtojas vemšana.

Blakusparādībām var būt noteikts biežums, ko nosaka šādi:

Ļoti biežas:	rodas vairāk kā 1 no 10 lietotājiem
Biežas:	rodas 1-10 no 1 00 lietotājiem
Retas:	rodas 1-10 no 1 000 lietotājiem
Ļoti retas:	rodas 1-10 no 10 000 lietotājiem
Ārkārtīgi retas:	rodas mazāk kā 1 no 10 000 lietotājiem
Nezināmas:	Biežumu nevar noteikt no pieejamiem datiem.

Ļoti biežas blakusparādības:

- drudzis,
- paaugstinātas jutības pret gaismu reakcijas (skatīt 3. apakšpunktu),
- vemšana, slikta dūša,
- barības vada sašaurināšanās, apgrūtināta rīšana, kas var izraisīt sāpes,
- aizcietējums, atūdeņošanās.

Biežas blakusparādības:

- muguras sāpes, sāpes rokās un kājās, sāpes ārstēšanas dēļ,
- galvassāpes, nervozitāte, durstoša sajūta, miega traucējumi,
- velkoša sajūta vēderā, vemšana ar asinīm,
- barības vada traucējumi, tādi kā čūlas, kairinājums vai sašaurināšanās,
- caureja, tumšas, darvas krāsas fekālijas, kakla sāpes, žagas, atraugas,
- šķidrums krūtīs, sāpes krūtīs, paātrināta sirdsdarbība, aizdusa, , drebuļi drudža laikā vai no aukstuma,
- svara zudums, pazemināta ēstgriba, nogurums, garšas zudums,
- ādas čūlas, izsitumi, nātrene, ādas krāsas izmaiņas, nobrāzumi, rētas, audu izmaiņas, pumpas, mazas ādas cistas, sausa un trausla āda.

Retas blakusparādības:

- elpošanas traucējumi, skābekļa līmeņa pazemināšanās, smakšana, elpceļu tūska, elpošanas šķidrums elpceļos, elpas trūkums fizisko aktivitāšu laikā, sēkšana, klepus ar krēpām, klepus ar asinīm, aizsmakums (ciet deguns),
- plaušu infekcijas, blakusdobumu infekcijas,
- sāpes krūtīs vai arī sirds infarkts, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, diskomforta sajūta krūtīs,
- novirzes no normas asins analīžu rezultātos, ieskaitot balto asins šūnu skaita palielināšanos, zemu kālija līmeni,
- asiņošana, asins zudums, pastiprināta zilumu veidošanās,
- krūšu palielināšanās vīriešiem, nespēja urinēt, temperatūras nepanesība, auksti sviedri, svīšana naktī,
- vispārēja tūska, sāpes visā ķermenī, skeleta - muskuļu sāpes krūtīs, locītavu stīvums, pēdu iekaisums,
- drebuļi, nemiers, reibonis, nejutīgums, pietvīkums, vājums, nepatīkamas izjūtas,
- dzirdes zudums, zvanīšana ausīs, acu pietūkums, sāpes acīs,
- izsitumi, injekcijas vietas apsārtums, nagu sēnīšu infekcijas, ādas infekcija, čūlas, ādas nieze, pastiprināta audu veidošanās ādas ievainojuma vietā, rētu sāpes, krevelu veidošanās, dzimumzīmju veidošanās ādā, matu augšanas traucējumi.

Nezināma biežuma blakusparādības

- plaušu infekcija
- pazemināts sarkano asinsšūnu (eritrocītu) daudzums asinīs
- katarakta
- zarnu bojājums, patoloģisks atvērums starp elpvadu un barības vadu
- alerģiska reakcija
- asins recekļi asinsvados, artēriju nobloķēšanās, vēnu iekaisums

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT *PHOTOBARR*

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot PhotoBarr, ja beidzies uz iepakojuma un flakona norādītais derīguma termiņš.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc izšķīdināšanas *PhotoBarr* šķīdumu jāizlieto nekavējoties (3 stundu laikā) Ķīmiska un fizikāla šķīduma lietošanas stabilitāte pierādīta 3 stundas 23°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, produktu jāizlieto nekavējoties. Ja tas nav izlietots nekavējoties, izlietošanas laiks un apstākļi paliek ārsta atbildībā.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko PhotoBarr satur

- Aktīvā viela ir nātrijs porfimers. Katrs flakons satur 75 mg nātrija porfimēra. Pēc izšķīdināšanas katrs šķīduma ml satur 2,5 mg nātrija porfimēra.
- Pārējās sastāvdaļas ir sāļsskābe un/vai nātrijs hidroksīds (pH noregulēšanai).

PhotoBarr ārējais izskats un iepakojums

PhotoBarr ir sarkanbrūns pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Viens vienreiz lietojams flakons vienā iepakojumā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzu kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas