

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TOOKAD 183 mg prášek pro injekční roztok
TOOKAD 366 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TOOKAD 183 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje padeliporfinum 183 mg (jako padeliporfinum dikalium).

TOOKAD 366 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje padeliporfinum 366 mg (jako padeliporfinum dikalium).

Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje padeliporfinum 9,15 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok. Prášek je tmavý lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TOOKAD je indikován v monoterapii u dospělých pacientů s dříve neléčeným unilaterálním adenokarcinomem prostaty s nízkým rizikem a s očekávanou délkou života ≥ 10 let a:

- klinickým stadiem T1c nebo T2a,
- Gleasonovým skóre ≤ 6 podle biopsie provedené pod kontrolou přesných zobrazovacích metod,
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- 3 pozitivními nádorovými jádry s maximální délkou jakéhokoliv nádorového jádra 5 mm nebo 1–2 pozitivními nádorovými jádry, z nichž jakékoli obsahuje ≥ 50 % nádoru nebo denzitou PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek TOOKAD je určen výhradně pro použití v nemocnici. Smí jej podávat pouze zdravotničtí pracovníci, kteří jsou vyškoleni k provádění VTP (*Vascular-Targeted Photodynamic therapy*, fotodynamická terapie zaměřená na cévy).

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku TOOKAD je jedna jediná dávka 3,66 mg/kg padeliporfinu.

Přípravek TOOKAD se podává jako součást fokální VTP. VTP se provádí v celkové anestezii po přípravě konečníku. Podle uvážení lékaře lze předepsat profylaktická antibiotika a alfa-blokátory.

Opakovaná léčba stejného laloku ani sekvenční léčba kontralaterálního laloku prostaty se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje. Předpokládá se, že expozice padeliporfinu bude u pacientů s poruchou funkce jater větší a/nebo delší. Doporučit konkrétní dávkování není možné. Přípravek TOOKAD je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce jater používat s opatrností.

Přípravek TOOKAD je kontraindikován u pacientů, u nichž byla diagnostikována cholestáza (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Přípravek TOOKAD se vylučuje močí jen minimálně, proto u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky.

Tento léčivý přípravek obsahuje draslík. To je třeba zohlednit (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U této populace není vyžadována žádná specifická úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

U pediatriké populace neexistuje žádné relevantní použití přípravku TOOKAD v rámci léčby lokalizovaného karcinomu prostaty s nízkým rizikem.

Způsob podání

Přípravek TOOKAD je určen k intravenóznímu podání. Návod k rekonstituci přípravku TOOKAD před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Osvícení pro fotoaktivaci přípravku TOOKAD

Roztok se podává v intravenózní injekci po dobu 10 minut. Poté se prostata okamžitě osvítil na 22 minut a 15 sekund laserovým světlem o vlnové délce 753 nm, které je přiváděno pomocí intersticiálních optických vláken laserového přístroje o výkonu 150 mW/cm vlákna a dodává energii 200 J/cm.

Umístění optického vlákna je třeba naplánovat na začátku zákroku pomocí softwaru pro řízení léčby. Během zákroku se počet a délka optických vláken volí podle tvaru a velikosti prostaty a optická vlákna se zavádějí transperineálně do prostaty pod kontrolou ultrazvuku, aby bylo dosaženo indexu denzity světla (LDI) v cílové tkáni ≥ 1 . U pacientů, u kterých nelze dosáhnout $LDI \geq 1$, se léčba nemá provádět (viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Jakékoliv předchozí zákroky týkající se prostaty, při kterých mohl být poškozen vnitřní svěrač močového měchýře, včetně transuretrální resekce prostaty z důvodu benigní hypertrofie prostaty. Současná nebo předchozí léčba karcinomu prostaty.

Pacienti, u nichž byla diagnostikována cholestáza.

Současná exacerbace zánětlivého střevního onemocnění v oblasti konečníku (viz bod 4.4).

Jakýkoliv stav, který brání podání celkové anestezie nebo provedení invazivního zákroku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lokalizace nádoru

Nádor je třeba před léčbou přesně lokalizovat a potvrdit jeho unilaterální polohu pomocí biopsie provedené pod kontrolou přesných zobrazovacích metod podle nejlepší současné praxe, jako jsou postupy založené na multiparametrické magnetické rezonanci nebo biopsie s použitím naváděcí mřížky.

Simultánní léčba obou laloků prostaty byla v klinických studiích spojena s horším výsledkem a nemá se provádět.

Opakovanou léčbu ipsilaterálního laloku nebo sekvenční léčbu kontralaterálního laloku nepodstoupilo dostatečné množství pacientů, aby bylo možné stanovit účinnost a bezpečnost provedení druhého zákroku VTP s přípravkem TOOKAD.

Následné sledování po VTP s přípravkem TOOKAD

K dispozici je jen omezené množství dat z biopsií provedených více než 2 roky po léčbě přípravkem TOOKAD, proto nebyla dlouhodobá bezpečnost stanovena. Při následné biopsii léčeného laloku za 12 a 24 měsíců byl zjištěn reziduální tumor, obvykle mimo léčený objem tkáně, ale občas i v oblasti nekrózy.

O dlouhodobých výsledcích a potenciálních důsledcích lokálního jizvení po léčbě přípravkem TOOKAD v případě progresu onemocnění je jen omezené množství dat.

V současné době bylo prokázáno, že VTP s přípravkem TOOKAD oddaluje nutnost radikální léčby a s ní související toxicity. K určení, zda bude VTP s přípravkem TOOKAD u části pacientů kurativní, bude nutné delší sledování.

Po terapii VTP s přípravkem TOOKAD je třeba, aby pacienti podstoupili digitální rektální vyšetření a aby u nich byla monitorována hladina PSA v séru včetně její dynamiky (čas potřebný ke zdvojnásobení hladiny PSA a rychlost změny PSA v čase). PSA je třeba první 2 roky po VTP vyšetřovat každé 3 měsíce a poté každých 6 měsíců, aby bylo možné posoudit jeho dynamiku (čas potřebný ke zdvojnásobení hladiny PSA a rychlost změny PSA v čase). Digitální rektální vyšetření se doporučuje provádět nejméně jednou ročně, a pokud je to klinicky opodstatněné, i častěji. Rutinní biopsie se doporučuje za 2–4 roky a za 7 let po VTP, provedení dalších biopsií by mělo vycházet z posouzení klinického stavu/PSA. Multiparametrickou magnetickou rezonanci lze použít ke zpřesnění rozhodovacího procesu, ale v současné době ne jako náhradu biopsie. V případě pozitivní biopsie je třeba pacientům, kteří překročí hranici pro onemocnění s nízkým rizikem (tj. GS > 6, > 3 pozitivní jádra nebo jediné jádro o délce > 5 mm), doporučit radikální léčbu.

Radikální léčba po zákroku VTP

Bezpečnost a účinnost následné radikální léčby (chirurgického zákroku nebo radioterapie) je nejistá. Dostupné informace o bezpečnosti a účinnosti radikální prostatektomie po VTP s přípravkem TOOKAD jsou omezené. U malých sérií chirurgických zákroků byly hlášeny T3 nádory, pozitivita okrajů a impotence. Ve 24měsíční pivotní evropské studii fáze III nepodstoupili radikální radioterapii po VTP s přípravkem TOOKAD žádní pacienti.

Fotosenzitivita

Při expozici světlu po VTP s přípravkem TOOKAD existuje riziko fotosenzitivity kůže a očí.

Je důležité, aby z důvodu minimalizace rizika poškození kůže a očí všichni pacienti po dobu 48 hodin po zákroku dodržovali níže uvedená opatření týkající se světla.

Je třeba, aby se pacienti vyhýbali přímému slunečnímu záření (včetně záření procházejícího okny) a všem zdrojům jasného světla v budovách i venku. To zahrnuje solária, jasné počítačové monitory a lékařské přístroje používané k vyšetření, jako jsou oftalmoskopy, otoskopy a endoskopy, a to 48 hodin po zákroku VTP.

Opalovací krémy nechrání před téměř infračerveným zářením, a proto neposkytují dostatečnou ochranu.

Jestliže si pacient během hospitalizace stěžuje na nepříjemný pocit na kůži nebo v očích, je nutné snížit míru osvětlení a věnovat zvláštní péči ochraně pacienta před umělým i přirozeným světlem.

Prvních 12 hodin po zákroku VTP

Pacient má mít nejméně 6 hodin nasazené ochranné brýle a být pod lékařským dohledem v místnosti s tlumeným osvětlením.

Pacient může být propuštěn večer tentýž den, podle uvážení lékaře.

Pacient musí zůstat v prostředí s tlumeným osvětlením a nesmí dojít k přímé expozici kůže a očí dennímu světlu. Pacient smí používat pouze klasické žárovky s maximálním světelným výkonem 60 wattů nebo odpovídající zdroje světla (tj. 6 wattů u osvětlení LED, 12 wattů u fluorescenčního nízkoenergetického osvětlení).

Pacient se může dívat na televizi ze vzdálenosti 2 metrů a po 6 hodinách smí používat elektronické přístroje, jako jsou chytré telefony, tablety a počítače. Pokud musí jít pacient ven v době, kdy je denní světlo, je třeba, aby si oblékl ochranný oděv a brýle s vysokou ochrannou, které mu zastíní kůži a oči.

12–48 hodin po zákroku VTP

Pacient může chodit ven v době, kdy je denní světlo, ale jen na zastíněná místa, nebo pokud je zataženo. Je třeba, aby měl na sobě tmavé oblečení a aby si počíнал opatrně při expozici rukou a obličeje slunci.

48 hodin po zákroku pacient toleruje přímé sluneční záření a může se vrátit k normální činnosti.

V klinických studiích nebyl přípravek TOOKAD podán žádným pacientům s fotosenzitivní dermatitidou, kožními onemocněními, jako je porfyrie, nebo s přecitlivělostí na sluneční záření v anamnéze. Vzhledem ke krátké době působení přípravku TOOKAD se ale předpokládá, že pokud budou tito pacienti přísně dodržovat preventivní opatření proti expozici světlu, bude riziko zvýšené fototoxicity nízké.

Další riziko fotosenzitivity očí by mohlo hrozit u pacientů, kterým byla podána nitrooční anti-VEGF léčba. Je třeba, aby pacienti, kteří dříve podstoupili VEGF léčbu, věnovali zvláštní péči ochraně očí před světlem po dobu 48 hodin po injekci přípravku TOOKAD. Nedoporučuje se současné užívání systémových inhibitorů VEGF a přípravku TOOKAD.

Interakce s léčivými přípravky vyvolávajícími fotosenzitivitu viz bod 4.5.

Erektilní dysfunkce

K erektilní dysfunkci může dojít i tehdy, když není provedena radikální prostatektomie.

K určitému stupni erektilní dysfunkce může dojít brzy po zákroku a může trvat i více než 6 měsíců (viz bod 4.8).

Extraprostatická nekróza

V periprostatické tukové tkáni se může vyskytnout extraprostatická nekróza, která není provázena klinickými příznaky.

K rozsáhlé extraprostatické nekróze dochází v důsledku nesprávné kalibrace laseru nebo nesprávného umístění optických vláken (viz bod 4.8). V důsledku toho existuje potenciální riziko poškození přilehlých struktur, jako je močový měchýř a/nebo konečník, a vytvoření rekto-uretrální nebo vnější píštěle. V jednom případě došlo k vytvoření močové píštěle z důvodu nesprávného umístění vlákna.

Vybavení je třeba pečlivě kalibrovat a použít software pro řízení léčby, aby se snížilo riziko klinicky významné extraprostatické nekrózy.

Retence moči / striktura uretry

U pacientů se strikturou uretry nebo problémy s odtokem moči v anamnéze může existovat zvýšené riziko špatného odtoku moči a retence moči po VTP s přípravkem TOOKAD. Retence moči těsně po zákroku se přičítá přechodnému otoku prostaty a obecně byla nutná jen krátkodobá rekatetrizace.

Ke zhoršenému odtoku moči z důvodu striktury uretry došlo několik měsíců po zákroku. V některých případech bylo možné podle bulbární lokalizace usuzovat, že stenózu způsobila katetrizace moči. V jiných případech mohla být stenóza uretry pozdním následkem nekrózy navozené VTP s přípravkem TOOKAD.

Riziko větší stenózy po VTP s přípravkem TOOKAD může nastat u pacientů s preexistující stenózou (viz bod 4.8). Tito pacienti ale byli z klinických studií vyřazeni.

Močová inkontinence

Riziko poškození svěrače lze minimalizovat pečlivým naplánováním umístění vláken pomocí softwaru pro řízení léčby. Závažná dlouhodobá močová inkontinence byla zaznamenána u pacienta, který dříve podstoupil transuretrální prostatektomii. Tato příhoda nebyla považována za událost související s nesprávným postupem, ale spíše za preexistující poškození vnitřního močového svěrače z důvodu transuretrální prostatektomie. VTP s přípravkem TOOKAD je kontraindikována u pacientů po jakémkoliv předchozím zákroku na prostatě, při kterém mohl být poškozen vnitřní močový svěrač, včetně transuretrální resekce prostaty pro benigní hypertrofii prostaty (viz bod 4.3).

Zánětlivé střevní onemocnění

Pacientům s aktivním zánětlivým střevním onemocněním konečníku nebo s jakýmkoliv onemocněním, které může zvyšovat riziko vytvoření rektu-uretrální píštěle, v anamnéze je třeba VTP s přípravkem TOOKAD provést pouze po pečlivém klinickém posouzení (viz bod 4.3).

Použití u pacientů s poruchou srážlivosti krve

U pacientů s poruchou srážlivosti krve může dojít k nadměrnému krvácení z důvodu zavedení jehel, které je nutné pro umístění světelných vláken. To může vést také k tvorbě modřin, hematurii a/nebo lokální bolestivosti. Nepředpokládá se, že by zpomalené srážení krve snížilo účinnost VTP s přípravkem TOOKAD. Doporučuje se však vysadit na dobu před provedením VTP a těsně poté léčivé přípravky, které ovlivňují srážení krve (viz bod 4.5).

Pacienti na dietě s nízkým obsahem draslíku

Tento přípravek obsahuje draslík, zpravidla je ho však v dávce (3,66 mg/kg) méně než 1 mmol (39 mg), tj. v podstatě je „bez draslíku“. U pacientů s tělesnou hmotností nad 115 kg bude ale dávka vyšší. To je třeba vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku, u nichž je zvýšení hladiny draslíku v séru považováno za škodlivé (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přenašeče OATP1B1 a OATP1B3

Podle studií *in vitro* nebude přípravek TOOKAD v terapeutických koncentracích pravděpodobně inhibovat enzymy cytochromu P450, ale mohl by inhibovat přenašeče OATP1B1 a OATP1B3 (viz bod 5.2).

Rozsah interakce nebyl v klinických studiích zkoumán, nelze však vyloučit přechodné zvýšení plazmatické koncentrace souběžně podávaných substrátů OATP1B1 a OATP1B3. V den podání infuze přípravku TOOKAD a nejméně 24 hodin po jeho podání je třeba se vyhnout používání léčivých přípravků, které jsou substráty OATP1B1 či OATP1B3 (repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glibenklamid), u nichž byly pozorovány závažné nežádoucí účinky závislé na koncentraci. Souběžné podání je třeba provádět jen s opatrností a doporučuje se pečlivé monitorování.

Fotosenzitizéry

Léčivé přípravky s potenciálními fotosenzitizujícími účinky (jako jsou tetracykliny, sulfonamidy, chinolony, fenothiaziny, deriváty sulfonylurey, thiazidová diuretika, griseofulvin nebo amiodaron) je třeba vysadit nejméně 10 dnů před zákrokem s přípravkem TOOKAD a po dobu nejméně 3 dnů po něm nebo je nahradit jinou léčbou bez fotosenzitizujících vlastností. Pokud nelze fotosenzitizující léčivý přípravek vysadit (např. amiodaron), pacienta je třeba informovat, že může dojít ke zvýšené citlivosti na sluneční záření a že se možná bude muset delší dobu chránit před přímým slunečním zářením (viz bod 4.2).

Antikoagulancia a antiagregancia

Antikoagulancia a přípravky snižující agregaci krevních destiček (např. kyselinu acetylsalicylovou) je třeba vysadit nejméně 10 dnů před zákrokem s přípravkem TOOKAD. Podávání léčivých přípravků, které brání agregaci krevních destiček nebo ji snižují, nemá být obnoveno dříve než 3 dny po zákroku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce

Jestliže je pacient sexuálně aktivní s ženami, které mohou otěhotnět, je třeba, aby on a/nebo jeho partnerka používali účinnou formu antikoncepce z důvodu prevence početí během 90 dnů po zákroku VTP.

Těhotenství a kojení

Přípravek TOOKAD není určen k léčbě žen.

Fertilita

U padeliporfinu nebyla testována reprodukční toxicita ani vliv na fertilitu.

U zvířat však byla pozorována všechna stadia spermatogeneze. U jednoho samce, jemuž byla podána vysoká dávka, byla také zaznamenána minimální degenerace semenného epitelu s vakuolizací.

Všechny tyto změny byly považovány za náhodné a pravděpodobně souvisejí s postupem intravenózního podání.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TOOKAD nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k tomu, že zákrok zahrnuje celkovou anestezii, však pacienti nemají vykonávat složité úkoly, jako je řízení nebo obsluhování strojů, po dobu 24 hodin po navození celkové anestezie.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích fáze II a III byly poruchy močového a pohlavního ústrojí: dysurie (25,1 %), erektilní dysfunkce (21,1 %), hematurie (19,6 %), perineální bolest / hematoma (15,3 %), retence moči (13,3 %), naléhavé nutkání na močení (9,0 %), polakisurie (7,3 %), infekce močových cest (5,5 %), inkontinence (5,3 %) a selhání ejakulace (5,0 %).

Rovněž byly pozorovány nespecifické nežádoucí účinky spojené s celkovou anestezí: přechodná globální amnézie, bradykardie, sinusová arytmie, fibrilace síní, hypotenze, bronchospasmus, zánět hltanu, kongesce dýchacích cest, nauzea, zvracení, zácpa, pyrexie, hypotenze během zákroku. Bylo také hlášeno několik případů hepatotoxicity (1,5 %), např. zvýšená hladina transamináz. Všechny byly mírné intenzity.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v tabulce 1 podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. V rámci každé kategorie frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků, které v souhrnné analýze bezpečnosti byly považovány za související s přípravkem TOOKAD a/nebo zařízením a/nebo postupem použitým ve studii (n = 398)

| Třída orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|---|------------------|--|
| Infekce a infestace | časté | infekce urogenitálního traktu ¹ |
| | méně časté | absces prostaty |
| Psychiatrické poruchy | méně časté | pokles libida |
| | | afektivní porucha |
| | | enkopréza |
| Poruchy nervového systému | méně časté | bolest hlavy |
| | | závratě |
| | | ischias |
| | | smyslová porucha |
| | | mravenčení |
| Poruchy oka | méně časté | podráždění očí |
| | | fotofobie |
| Cévní poruchy | časté | hematom |
| | | hypertenze |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | méně časté | námahová dušnost |
| Gastrointestinální poruchy | časté | hemoroidy |
| | | anorektální diskomfort ² |
| | | bolest břicha |
| | | krvácení z konečníku ³ |
| | méně časté | břišní diskomfort |
| | | abnormální stolice |
| | | průjem |
| Poruchy jater a žlučových cest | časté | hepatotoxicita ⁴ |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | časté | ekchymóza |
| | méně časté | vyrážka |
| | | erytém |
| | | suchá kůže |
| | | pruritus |
| | | depigmentace kůže |
| | | kožní reakce |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | časté | bolest zad ⁵ |
| | méně časté | bolest v tříselech |
| | | svalová hemoragie |
| | | hemartros |
| | | muskuloskeletální bolest |
| | | bolest končetin |
| Poruchy ledvin a močových cest | velmi časté | retence moči |
| | | hematurie |
| | | dysurie ⁶ |
| | | poruchy močení ⁷ |
| | časté | uretrální stenóza |
| | | močová inkontinence ⁸ |
| | méně časté | krvácení z močovodů |
| | | krvácení z močové trubice |
| | | poruchy močových cest |
| | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | velmi časté | bolest v oblasti perinea ⁹ |
| | | mužská sexuální dysfunkce ¹⁰ |
| | časté | prostatitida |
| | | bolest genitálií ¹¹ |

| Třída orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|---|---------------------------------|--|
| | méně časté | bolest prostaty ¹² |
| | | hematospermie |
| | | krvácení z genitálií |
| | | otok penisu ¹³ |
| | | krvácení z prostaty |
| | | otok varlat |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | časté | únava |
| | méně časté | astenie |
| | | bolest v místě zavedení katétru |
| | | selhání laserového zařízení |
| | | modřina v místě podání infuze |
| | | zduření |
| | | bolest |
| erytém v místě podání | | |
| Vyšetření | časté | porucha srážlivosti krve ¹⁴ |
| | méně časté | zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi |
| | | zvýšená hladina triglyceridů v krvi |
| | | zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy |
| | | zvýšená hladina cholesterolu v krvi |
| | | zvýšená hladina kreatinin fosfokinázy v krvi |
| | | snížená hladina draslíku v krvi |
| | | zvýšená hladina lipoproteinů s nízkou denzitou |
| | | zvýšený počet neutrofilů |
| | | zvýšená hladina PSA |
| | | úbytek tělesné hmotnosti |
| | | zvýšený počet leukocytů |
| | | Poranění, otravy a procedurální komplikace |
| méně časté | opakování chirurgického zákroku | |
| | kontuze | |
| | únik moči po zákroku | |
| | bolest při zákroku | |
| | výtok po zákroku | |
| | pád | |

Následující pojmy představují skupinu souvisejících příhod, které popisují spíše zdravotní stav než jedinou příhodu.

¹ Infekce urogenitálního traktu (infekce močových cest, orchitida, epididymitida, cystitida).

² Anorektální diskomfort (proktalgie, rektální tenesmus).

³ Krvácení z rekta (anální krvácení).

⁴ Hepatotoxičita (zvýšená hladina alanin aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát aminotransferázy).

⁵ Bolest zad (výhřez meziobratlové ploténky).

⁶ Dysurie (bolest močového měchýře, spasmus močového měchýře, hypertonický močový měchýř, spasmus uretry, bolest močových cest).

⁷ Poruchy močení (nutkání na močení, polakisurie, nykturie, snížený průtok moči, namáhavé močení).

⁸ Močová inkontinence (urgentní inkontinence, inkontinence, stresová inkontinence).

⁹ Bolest v oblasti perinea (pánevní bolest).

¹⁰ Mužská sexuální dysfunkce (erektální dysfunkce, selhání ejakulace, dyspareunie, porucha ejakulace, hypospermie, bolestivá ejakulace, retrográdní ejakulace, sexuální dysfunkce, zmenšený objem semene).

¹¹ Bolest genitálií (bolest penisu, bolest varlat, bolest šourku, neinfekční orchitida, zánět chámovodu, kontuze genitálií).

¹² Bolest prostaty (prostatismus, poruchy prostaty, fibróza prostaty).

¹³ Otok penisu (balanopostitida).

¹⁴ Porucha srážlivosti krve (zvýšená hladina fibrinového D dimeru, prodloužený aPTT, zvýšená hladina INR).

¹⁵ Poranění perinea (hematom po zákroku, nekróza, perineální hematom, pánevní hematom).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Erektilní dysfunkce

V evropské studii fáze III došlo v rameni s VTP s přípravkem TOOKAD k erektilní dysfunkci u 60 (30,5 %) pacientů a k selhání ejakulace u 16 (8,1 %) pacientů. U 53 (26,9 %) pacientů přetrvávala erektilní dysfunkce déle než 6 měsíců, přičemž u 34 (17,3 %) pacientů erektilní dysfunkce neodezněla do konce studie. Při omezení analýzy na pacienty, kteří podstoupili unilaterální VTP, trpělo erektilní dysfunkcí déle než 6 měsíců 33 (16,8 %) pacientů, přičemž u 17 (8,6 %) pacientů erektilní dysfunkce neodezněla do konce studie.

Retence moči

V evropské studii fáze III došlo k retenci moči u 30 (15,2 %) pacientů. Medián času do vzniku retence moči byl 3 dny (1–417). Medián délky trvání byl 10 dnů (1–344).

Urogenitální infekce

Nejčastějšími infekcemi jsou orchitida, epididymitida a infekce močových cest včetně cystitidy.

V evropské studii fáze III došlo v rameni s VTP s přípravkem TOOKAD k infekci urogenitálního traktu u 20 (10,2 %) pacientů. U 5 (2,5 %) pacientů byla infekce považována za závažnou. Medián doby do vzniku urogenitální infekce byl 22,5 dne (4–360). Medián délky trvání byl 21 dnů (4–197).

Močová inkontinence

V evropské studii fáze III došlo k močové inkontinenci (včetně inkontinence, stresové inkontinence a urgentní inkontinence) u 25 (12,7 %) pacientů. Medián doby do vzniku močové inkontinence byl 4 dny (1–142). U 18 pacientů nežádoucí účinek odezněl s mediánem délky trvání 63,5 dne (1–360) a u 7 pacientů nežádoucí účinek na konci studie stále přetrvával. Závažnou (stupně 3) močovou inkontinenci trpěl pouze 1 (0,5 %) pacient. U žádného z těchto pacientů nebyl nutný chirurgický zákrok z důvodu inkontinence.

Poranění perinea, bolest perinea a prostatitida

K poranění perinea a bolesti perinea došlo v kontrolované evropské studii fáze III u 46 (23,4 %) pacientů. V některých případech bylo nutné tišení bolesti z důvodu perineální bolesti nebo anorektálního diskomfortu. Jeden pacient měl perineální bolest 3. stupně, která začala 35 týdnů po zákroku VTP, trvala asi 35 týdnů a poté odezněla bez následků.

K prostatitidě došlo v kontrolované evropské studii fáze III u 7 (3,6 %) pacientů. U jednoho pacienta byla prostatitida 3. stupně považována za závažnou. Začala 4 dny po zákroku VTP, trvala 31 dnů a poté odezněla bez následků.

Uretrální stenóza

V pivotní evropské studii fáze III došlo ke středně závažné nebo závažné uretrální stenóze u 2 (1,0 %) pacientů za 5 až 6 měsíců po zákroku. Vyžadovala dilataci uretry (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky ve studiích fáze II zkoumající karcinom prostaty a zvláštní povolení

Extraprostatická nekróza

Z důvodu nesprávné kalibrace laseru došlo ke dvěma případům rozsáhlé extraprostatické nekrózy bez klinických následků. Z důvodu špatného umístění vlákna došlo k jednomu případu zevní uretrální píštěle (viz bod 4.4).

Fototoxicita

U jednoho pacienta léčeného přípravkem TOOKAD v dávce 2 mg/kg byl hlášen jeden případ ischemické neuropatie optiku 3. stupně 33 dnů po zákroku VTP. Neuropatie odezněla s malým defektem zorného pole.

Absces prostaty

Ve studii provedené v Latinské Americe byl hlášen jeden závažný nežádoucí účinek v podobě abscesu prostaty, který byl považován za závažný, a to u pacienta po unilaterálním zákroku VTP. Tento účinek odezněl do tří dnů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Existuje jen omezené množství klinických informací o předávkování přípravkem TOOKAD. Zdraví jedinci byli vystaveni dávkám až 15 mg/kg dikalium-padeliporfinu (což odpovídá 13,73 mg/kg padeliporfinu) bez aktivace světlem a 23 pacientů bylo léčeno dikalium-padeliporfinem v dávce 6 mg/kg (což odpovídá 5,49 mg/kg padeliporfinu) bez významných bezpečnostních problémů. Je ovšem možné, že se prodlouží fotosenzitizace a bude nutné dodržovat preventivní opatření proti expozici světlu ještě dalších 24 hodin (viz bod 4.4).

Předávkování laserovým světlem může zvýšit riziko nežádoucí extraprostatické nekrózy (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: senzitivizéry používané při fotodynamické terapii/radioterapii, ATC kód: L01XD07

Mechanismus účinku

Padeliporfin zůstává v cévním řečišti. Při aktivaci laserovým světlem o vlnové délce 753 nm spustí padeliporfin sérii patofyziologických dějů, které vedou během několika dnů k fokální nekróze.

Aktivace v oblasti osvětlené vaskulatury nádoru vytváří kyslíkové radikály ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$), což vede k lokální hypoxii, která vyvolá vyplavení radikálů oxidu dusnatého ($\bullet\text{NO}$). To vede k přechodné arteriální vazodilataci, která spustí vyplavení vazokonstrikční látky, endothelinu-1. Rychlá spotřeba radikálů $\bullet\text{NO}$ kyslíkovými radikály vede k vytvoření reaktivních forem dusíku (např. peroxynitritu) spolu s arteriální vazokonstrikcí. Kromě toho se zhoršená deformabilita erytrocytů zřejmě podílí na jejich zvýšené agregabilitě a vytvoření krevních sraženin na rozhraní arterií zásobujících nádor a mikrocirkulace nádoru, což vede k okluzi nádorových cév. To dále podporuje apoptóza endoteliálních buněk navozená reaktivními formami dusíku a samostatně se šířící nekróza nádorových buněk navozená peroxidací jejich membrány.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří podstoupili VTP s přípravkem TOOKAD, byla při vyšetření magnetickou rezonancí zjištěna nekróza 7. den. Celková použitá energie korelovala s objemem nekrózy zjištěné 7. den. LDI odpovídá poměru kumulativní délky ozářených špiček vláken (cm) a objemu (cm^3) cílové zóny, která má být ošetřena. Cílová zóna odpovídá laloku, odkud byly odebrány pozitivní biopsie. Její objem se měří po vymezení prostaty pomocí softwaru pro řízení léčby. Ve studiích fáze II byly podmínky léčby odpovídající $\text{LDI} \geq 1$ spojeny s průměrným výskytem nekrózy v cílové oblasti 7. den při unilaterální léčbě $89 \% \pm 20,75$. $\text{LDI} \geq 1$ zřejmě souviselo s větším

objemem nekrózy při vyšetření magnetickou rezonancí 7. den a s větším podílem pacientů s negativní biopsií po 6 měsících v porovnání s $LDI < 1$ (viz bod 4.2).

Mezi procentem nekrózy prostaty na snímku z magnetické rezonance 7. den a pravděpodobností negativní biopsie prostaty při následném sledování nebyla významná korelace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie fáze III (PCM301)

V pivotalní otevřené studii fáze III (PCM301) provedené v 10 evropských zemích bylo randomizováno 413 pacientů do ramene s VTP s přípravkem TOOKAD nebo do ramene s AS (*active surveillance*, aktivní sledování).

Hlavními kritérii pro zařazení do studie byly adenokarcinom prostaty s nízkým rizikem a Gleasonovým skóre maximálně 3 + 3, dvě až tři jádra s pozitivním nálezem karcinomu a maximální délka jakéhokoliv nádorového jádra 5 mm (nejméně 3 mm u pacientů s jediným pozitivním jádrem), klinické stadium nejvýše T2a, $PSA \leq 10$ ng/ml, objem prostaty roven nebo větší než 25 cm² a menší než 70 cm³.

Hlavními kritérii pro vyřazení ze studie byly jakákoliv předchozí nebo současná léčba karcinomu prostaty, jakýkoliv chirurgický zákrok z důvodu benigní hypertrofie prostaty, očekávaná délka života kratší než 10 let a onemocnění, která vylučuje použití celkové anestezie.

Zákrok VTP zahrnuje 10minutové intravenózní injekční podání přípravku TOOKAD v dávce 4 mg/kg a následné osvětlení laserovým světlem o vlnové délce 753 nm při dodání energie 200 J/cm vlákna z intersticiálních optických vláken zavedených transperineálně do prostaty po dobu 22 minut a 15 sekund. V případě unilaterálního postižení byla provedena fokální léčba jednoho laloku. V případě bilaterálního onemocnění (zjištěného při vstupu do studie nebo během sledování) byla použita bilaterální léčba, a to buď simultánně, nebo postupně. Byla povolena opakovaná léčba laloků s pozitivním nálezem karcinomu po 12 měsících sledování.

AS zahrnovala sérii měření PSA a biopsii prostaty pod kontrolou ultrazvuku po 12 a 24 měsících.

Studie měla dva primární cílové parametry u VTP s přípravkem TOOKAD v porovnání s AS:

- A: podíl pacientů bez jednoznačného karcinomu na základě histologického vyšetření po 24 měsících.
- B: rozdíl ve výskytu selhání léčby spojeného s pozorovanou progresí onemocnění z karcinomu prostaty s nízkým rizikem na střední nebo vyšší riziko. Karcinom prostaty se středním/vyšším rizikem byl definován jako jakákoliv z těchto situací: > 3 jádra s jednoznačně pozitivním nálezem karcinomu, Gleasonovo primární nebo sekundární skóre ≥ 4 , nejméně 1 nádorové jádro o délce > 5 mm, $PSA > 10$ ng/ml při 3 po sobě následujících měřeních, karcinom prostaty T3, metastáza, úmrtí z důvodu karcinomu prostaty.

Všichni pacienti měli při vstupu do studie Gleasonovo skóre $\leq 3 + 3$.

V každé tabulce jsou rovněž uvedeny výsledky pacientů splňujících indikační kritéria (pacienti s unilaterálním lokalizovaným karcinomem prostaty s nízkým rizikem s vyloučením nádorů s velmi nízkým rizikem)

Tabulka 2 uvádí vstupní charakteristiky v jednotlivých ramenech.

Tabulka 2: PCM301 – vstupní charakteristiky v jednotlivých ramenech u populace s léčebným záměrem (ITT, *Intention-To-Treat*) a pacientů splňujících indikační kritéria

| Charakteristika | Populace ITT | | Pacienti splňující indikační kritéria | |
|---|---|------------------------|---|-----------------------|
| | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD N = 206 | Rameno s AS N = 207 | Rameno s VTP s přípravkem TOOKADN = 80 | Rameno s AS N = 78 |
| Věk (roky) | | | | |
| Průměr (SD) | 64,2 (6,70) | 62,9 (6,68) | 63,9 (6,27) | 62,3 (6,32) |
| Rozmezí: min., max. | 45, 85 | 44, 79 | 48, 74 | 46, 73 |
| Pacienti ve věku > 75 let, n (%) | 6 (2,9) | 6 (2,9) | 0 | 0 |
| Unilaterální onemocnění, n (%) | 157 (76,2) | 163 (78,7) | 80 (100) | 78 (100) |
| Bilaterální onemocnění, n (%) | 49 (23,8) | 44 (21,3) | Nelze aplikovat | Nelze aplikovat |
| Klinická stadia | | | | |
| T1, n (%) | 178 (86,4) | 180 (87,0) | 66 (82,5) | 71 (91,0) |
| T2a, n (%) | 28 (13,6) | 27 (13,0) | 14 (17,5) | 7 (9,0) |
| Celkový počet pozitivních jader | | | | |
| Průměr (SD) | 2,1 (0,68) | 2,0 (0,72) | 2,2 (0,74) | 2,1 (0,76) |
| Rozmezí: min., max. | 1, 3 | 1, 3 | 1, 3 | 1, 3 |
| Odhadovaný objem prostaty (cm³) | | | | |
| Průměr (SD) | 42,5 (12,49) | 42,5 (11,76) | 37,2 (9,67) | 37,6 (9,63) |
| Rozmezí: min., max. | 25, 70 | 25, 70 | 25, 68 | 25, 66 |
| PSA (ng/ml) | | | | |
| Průměr (SD) | 6,19 (2,114) | 5,91 (2,049) | 6,98 (1,796) | 7,12 (1,704) |
| Rozmezí: min., max. | 0,1, 10,0 | 0,5, 10,0 | 1,0, 10,0 | 3,1, 10,0 |

Z 206 pacientů randomizovaných k VTP s přípravkem TOOKAD léčbu nepodstoupilo 10 pacientů, a to z různých důvodů, jako je odstoupení od studie, splnění kritérií pro vyřazení ze studie, nedodržování léčby a další zdravotní příhody.

Tabulka 3 popisuje primární cílové parametry účinnosti v celé prostatě a v léčeném laloku (populace ITT a pacienti splňující indikační kritéria).

Tabulka 3: PCM301 – primární cílové parametry účinnosti – celá prostata a léčený lalok (léčené laloky)* – populace ITT a pacienti splňující indikační kritéria

| Počet pacientů s | Populace ITT | | Pacienti splňující indikační kritéria | |
|---|---|-------------------------|--|------------------------|
| | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD N = 206 | Rameno s AS N = 207 | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD N = 80 | Rameno s AS N = 78 |
| A: Podíl pacientů bez jednoznačného karcinomu na základě histologického vyšetření po 24 měsících | | | | |
| Negativní biopsie, n (%) | 101 (49,0) ^a | 28 (13,5) ^a | 36 (45,0) ^e | 8 (10,3) ^e |
| Negativní biopsie v léčeném laloku*, n (%) | 129 (62,6) ^b | 40 (19,3) ^b | 52 (65,0) ^f | 11 (14,1) ^f |
| Bez výsledku biopsie, n (%) | 38 (18,4) | 86 (41,5) | 11 (13,8) | 34 (43,6) |
| Pacienti, kteří podstoupili radikální léčbu, a nebyla u nich tudíž provedena biopsie, n (%) | 12 (5,8) | 55 (26,6) ^c | 6 (7,5) | 27 (34,6) |
| Jiné důvody ^d , n (%) | 26 (12,6) | 31 (15,0) | 5 (6,3) | 7 (9,0) |
| Pozitivní biopsie, n (%) | 67 (32,5) | 93 (44,9) | 33 (41,3) | 36 (46,2) |
| Pozitivní biopsie v léčeném laloku*, n (%) | 39 (18,9) | 81 (39,1) | 17 (21,3) | 33 (42,3) |
| ^a Poměr rizik (95% CI) = 3,62 (2,50–5,26); p < 0,001. ^b Poměr rizik (95% CI) = 3,24 (2,41–4,36); p < 0,001. ^c Z 60 pacientů, kteří podstoupili radikální léčbu, byla u 5 provedena biopsie po 24 měsících. ^d Např.: odstoupení od studie, zdravotní důvod, odmítnutí pacienta. ^e Poměr rizik (95% CI) = 4,39 (2,18–8,83); p < 0,001. ^f Poměr rizik (95% CI) = 4,61 (2,60–8,16); p < 0,001. | | | | |
| B: Rozdíl ve výskytu selhání léčby spojeného se zjištěnou progresí onemocnění | | | | |
| Počet pacientů s progresí po 24 měsících, n (%) | 58 (28,2) ^g | 121 (58,5) ^g | 27 (33,8) ^h | 53 (67,9) ^h |
| Progrese na Gleasonovo skóre ≥ 4 | 49 (23,8) | 91 (44,0) | 19 (23,8) | 40 (51,3) |
| Počet pacientů s progresí v léčeném laloku* po 24 měsících, n (%) | 24 (11,7) ⁱ | 90 (43,5) ⁱ | 7 (8,8) ^j | 39 (50,0) ^j |
| ^g Upravený poměr rizik (95% CI) = 0,34 (0,24–0,46); p ≤ 0,001. ^h Upravený poměr rizik (95% CI) = 0,31 (0,20–0,50); p ≤ 0,001. ⁱ Upravený poměr rizik (95% CI) = 0,17 (0,12–0,27); p ≤ 0,001. ^j Upravený poměr rizik (95% CI) = 0,11 (0,05–0,25); p ≤ 0,001. | | | | |

* Léčený lalok (léčené laloky) v rameni s AS byl definován jako lalok(y) s onemocněním při vstupu do studie.

Sekundárním cílem bylo určit rozdíl mezi oběma rameny z hlediska četnosti následné radikální léčby karcinomu prostaty. Z 58 pacientů, u nichž došlo k progresi v rameni s VTP s přípravkem TOOKAD, podstoupilo radikální léčbu pouze 11, 18 pacientů podstoupilo druhý zákrok VTP a 29 do konce studie nedostalo žádnou další léčbu. Ze 121 pacientů, u nichž došlo k progresi v rameni s AS, podstoupilo radikální léčbu 54 a 67 do konce studie nedostalo žádnou další léčbu. Pacientům z ramene s AS nebyla nabídnuta následná VTP. Při hodnocení celkové snášenlivosti do 24. měsíce po zařazení byli do výpočtu skóre prostatických příznaků a erektilní dysfunkce zahrnuti také pacienti, kteří podstoupili radikální léčbu.

Tabulka 4: PCM301 – počet pacientů s radikální léčbou po 24 měsících – populace ITT a pacienti splňující indikační kritéria

| Charakteristika | Populace ITT | | Pacienti splňující indikační kritéria | |
|---|--|------------------------|---|-----------------------|
| | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD N = 206 | Rameno s AS N = 207 | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD N = 80 | Rameno s AS N = 78 |
| Počet pacientů, u nichž byla zahájena radikální léčba, n (%) | 12 (5,8) | 62 (29,9) | 6 (7,5) | 28 (35,9) |
| Počet pacientů, u nichž byla zahájena radikální léčba po progresi onemocnění, n (%) | 11 (5,3) | 54 (26,1) | 5 (6,3) | 25 (32,1) |

Účinek na urologickou morbiditu (IPSS) a erektilní funkci (IIEF) po VTP s přípravkem **TOOKAD** Jak ukazuje tabulka 5, ve studii PCM301 došlo 7 dnů po zákroku VTP k mírnému zvýšení IPSS (*International Prostate Symptoms Score*, mezinárodní skóre prostatických symptomů) jak u populace ITT, tak u pacientů splňujících indikační kritéria. Tyto výsledky se zlepšily po 3 měsících a po 6 měsících se vrátily na hodnoty při vstupu do studie, přičemž do 24. měsíce došlo k dalšímu zlepšení. V rameni s aktivním sledováním se skóre IPSS v průběhu času až do 24. měsíce mírně zhoršovalo.

Tabulka 5: PCM301 – vliv na urologickou morbiditu (IPSS) – populace ITT a pacienti splňující indikační kritéria

| | Populace ITT | | | | Pacienti splňující indikační kritéria | | | |
|----------------------|---|---------------------|-----------------|---------------------|---|---------------------|-----------------|---------------------|
| | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD | | Rameno s AS | | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD | | Rameno s AS | |
| | n | Průměrné skóre (SD) | n | Průměrné skóre (SD) | n | Průměrné skóre (SD) | n | Průměrné skóre (SD) |
| Při vstupu do studie | 179 | 7,6 (6,09) | 185 | 6,6 (5,30) | 71 | 6,7 (5,69) | 73 | 6,0 (4,34) |
| Po 7 dnech | 180 | 14,8 (8,64) | Nelze aplikovat | | 72 | 14,2 (8,89) | Nelze aplikovat | |
| Po 3 měsících | 179 | 9,6 (6,86) | 190 | 7,2 (5,75) | 71 | 8,7 (5,72) | 72 | 6,6 (5,11) |
| Po 6 měsících | 182 | 7,5 (6,06) | 189 | 6,8 (5,84) | 74 | 6,4 (5,33) | 73 | 6,3 (5,36) |
| Po 12 měsících | 177 | 7,2 (5,85) | 173 | 7,3 (5,95) | 71 | 5,7 (5,01) | 68 | 7,1 (5,75) |
| Po 24 měsících | 165 | 6,6 (5,47) | 154 | 8,2 (6,47) | 66 | 5,5 (5,34) | 55 | 8,6 (6,56) |

*Skóre po 24 měsících zahrnují pacienty, kteří podstoupili radikální léčbu.

Jak ukazuje tabulka 6, v rameni s VTP studie PCM301 vykázalo skóre týkající se erektilní dysfunkce stanovené pomocí dotazníku hodnotícího IIEF (*International Index of Erectile Function*, mezinárodní index erektilní dysfunkce) s 15 otázkami (IIEF-15) značný pokles 7 dnů po zákroku VTP a poté další zlepšení v následujících měsících až do 24. měsíce, a to u populace ITT i u pacientů splňujících indikační kritéria.

Tabulka 6: PCM301 – vliv na erektilní dysfunkci (IIEF) – populace ITT a pacienti splňující indikační kritéria

| | Populace ITT | | | | Pacienti splňující indikační kritéria | | | |
|----------------------|----------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD | | Rameno s AS | | Rameno s VTP s přípravkem TOOKAD | | Rameno s AS | |
| | n | Průměrné skóre (SD) | n | Průměrné skóre (SD) | n | Průměrné skóre (SD) | n | Průměrné skóre (SD) |
| Při vstupu do studie | 184 | 18,6 (10,22) | 188 | 20,6 (9,92) | 74 | 18,4 (10,31) | 74 | 20,8 (10,02) |
| Po 7 dnech | 165 | 11,5 (10,96) | Nelze aplikovat | | 68 | 10,1 (10,82) | Nelze aplikovat | |
| Po 3 měsících | 171 | 14,7 (10,48) | 182 | 21,0 (9,84) | 69 | 14,3 (10,81) | 70 | 21,7 (9,95) |
| Po 6 měsících | 176 | 16,1 (9,98) | 185 | 20,4 (9,83) | 68 | 16,9 (9,78) | 72 | 20,6 (9,85) |
| Po 12 měsících | 170 | 15,1 (10,28) | 167 | 19,9 (10,29) | 70 | 16,7 (10,18) | 65 | 20,4 (10,44) |
| Po 24 měsících | 159 | 15,0 (10,70) | 152 | 16,8 (11,17) | 62 | 15,4 (11,11) | 54 | 16,4 (11,10) |

*Skóre po 24 měsících zahrnují pacienti, kteří podstoupili radikální léčbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti přípravku TOOKAD byly hodnoceny u 42 zdravých mužů (bez fotoaktivace) a u 70 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty (po fotoaktivaci).

Distribuce

U zdravých mužů se průměrný distribuční objem pohyboval od 0,064 do 0,279 l/kg při dávkování od 1,25 do 15 mg/kg dikalium-padeliporfinu, což ukazuje na distribuci v extracelulární tekutině. Podobný průměrný distribuční objem byl zjištěn u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty léčených dikalium-padeliporfinem v dávce 2 a 4 mg/kg (resp. 0,09–0,10 l/kg).

Dikalium-padeliporfin se ve velké míře váže na bílkoviny lidské plazmy (99 %).

Studie *in vitro* ukazují, že přípravek TOOKAD pravděpodobně není substrátem přenašečů jaterního vychytávání OATP1B OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 ani BSEP.

Biotransformace

V metabolických studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy a frakcemi S9 byl zjištěn minimální metabolismus padeliporfinu. V těchto studiích nebyly pozorovány žádné metabolity padeliporfinu.

Nebyly provedeny žádné studie *in vitro* ani *in vivo* s radioaktivně značeným padeliporfinem. Proto nelze zcela vyloučit možnost určitého metabolismu padeliporfinu *in vivo*.

Studie *in vitro* ukazují, že přípravek TOOKAD pravděpodobně není inhibitorem enzymů CYP450.

Studie *in vitro* ukazují, že přípravek TOOKAD neinhibuje P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP ani BSEP, ale mohl by inhibovat přenašeče OATP1B1 a OATP1B3 (viz bod 4.5).

Eliminace

Clearance dikalium-padeliporfinu u zdravých osob mužského pohlaví léčených dikalium-padeliporfinem v dávkách 1,25 mg/kg až

15 mg/kg se pohybovala od 0,0245 do 0,088 l/h/kg. Podle populační analýzy farmakokinetiky je při dávce 4 mg/kg dikalium-padeliporfinu poločas odhadován na 1,19 h ± 0,08. Podobné rozmezí průměrné clearance bylo zjištěno u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty léčených dikalium-padeliporfinem v dávkách 4 mg/kg a 2 mg/kg (resp. 0,04–0,06 l/h/kg). Vylučování padeliporfinu močí je u zdravých osob velmi nízké (< 0,2 % dávky). Vzhledem k molekulové hmotnosti a velmi malému vylučování močí, je nejpravděpodobnější cestou eliminace u lidí vylučování stolicí.

Starší pacienti

Do studií, ve kterých byla hodnocena farmakokinetika, bylo zařazeno jen velmi málo pacientů starších 75 let. Není tudíž známo, zda je u těchto starších pacientů nějaký rozdíl v porovnání s pacienty do 75 let věku (viz body 4.2 a 5.1).

Linearita/nelinearita

U zdravých mužů byla C_{max} lineární při dávkách dikalium-padeliporfinu od 1,25 mg/kg do 15 mg/kg, což pokrývá terapeutické rozmezí.

Účinky kovariátů na farmakokinetické vlastnosti

Vliv věku, tělesné hmotnosti a rasy byl hodnocen u zdravých dobrovolníků i u pacientů.

Výsledky populační farmakokinetické studie ukázaly, že věk, rasa, zdravotní stav a markery jaterních funkcí pravděpodobně nemají podstatný a biologicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku TOOKAD.

Tělesná hmotnost pacientů (rozmezí 60–120 kg) měla jen malý vliv na farmakokinetické parametry přípravku TOOKAD v dávkách až do 5 mg/kg dikalium-padeliporfinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Testování genotoxicity *in vitro* ukázalo, že padeliporfin má po ozáření ultrafialovým (UV) světlem jen slabý potenciál navodit klastogenicitu. To odpovídá jeho mechanismu účinku (tvorba reaktivních forem kyslíku).

U morčat (*in vivo*) bylo prokázáno, že padeliporfin je cytotoxický za přítomnosti UVA záření (*in vitro*), a je považován za fototoxický.

Studie kancerogenity a reprodukční toxicity nebyly s padeliporfinem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 let

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita přípravku TOOKAD po rekonstituci 5% roztokem glukózy v injekční lahvičce s přípravkem byla prokázána na dobu 8 hodin při 15 °C – 25 °C a při 5 °C ± 3 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

TOOKAD 183 mg prášek pro injekční roztok

Jantarově hnědá injekční lahvička ze skla třídy I, uzavřená gumovou tvarovanou zátkou a hliníkovým krytem, s modrým plastovým odtrhovacím víčkem, obsahující 183 mg padeliporfinu.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

TOOKAD 366 mg prášek pro injekční roztok

Jantarově hnědá injekční lahvička ze skla třídy I, uzavřená gumovou tvarovanou zátkou a hliníkovým krytem, s bílým plastovým odtrhovacím víčkem, obsahující 366 mg padeliporfinu.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku má probíhat v prostředí s tlumeným osvětlením.

Přípravek TOOKAD se připravuje rekonstitucí prášku pro injekční roztok s:

- 20 ml 5% roztoku glukózy u přípravku TOOKAD 183 mg,
- 40 ml 5% roztoku glukózy u přípravku TOOKAD 366 mg.

Injekční lahvičkou je poté třeba po dobu 2 minut jemně kroužit. Jeden ml rekonstituovaného roztoku bude obsahovat 9,15 mg padeliporfinu. Injekční lahvičku je třeba ponechat ve svislé poloze po dobu 3 minut bez dalšího protřepávání nebo pohybu. Vzhledem k fotosenzitizujícím vlastnostem přípravku TOOKAD je třeba obsah injekční lahvičky přenést do neprůhledné stříkačky, kterou je třeba držet ve svislé poloze po dobu 3 minut, aby se zajistilo, že zmizí veškerá pěna. K podání léčivého přípravku pacientovi se má použít injekční filtr 0,22 µm a neprůhledné hadičky. Poté se má se stříkačkami zacházet standardním způsobem.

Rekonstituovaný roztok je tmavý. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Steba Biotech S.A.
7 Place du Théâtre
L-2613 Luxembourg
Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1228/001

EU/1/17/1228/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

PRAXIS PHARMACEUTICAL S.A.
C/ Hermanos Lumiere 5
Parque Tecnológico de Alava (Miñano)
Vitoria-Gasteiz
Alava 01510
Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti
Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**
Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku TOOKAD na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušným vnitrostátním orgánem dohodnout na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů.

Cílem vzdělávacího programu je zvýšit povědomí a poskytnout informace o známkách a příznacích určitých významných identifikovaných rizik padeliporfinu včetně fotosenzitivity, jakož i informací o stávajících terapeutických přístupech (včetně VTP s přípravkem TOOKAD) v rámci léčby tohoto typu karcinomu prostaty, potenciálních přínosech, rizicích a nejasnostech spojených s VTP s přípravkem TOOKAD.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek TOOKAD dodáván na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti / ošetřující osoby, u kterých se očekává, že budou přípravek TOOKAD předepisovat či používat, měli přístup k těmto vzdělávacím materiálům nebo jim byly tyto materiály poskytnuty:

- Informační příručka pro pacienty,
- Příručka pro lékaře.

Informační příručka pro pacienty k přípravku TOOKAD by měla obsahovat toto:

- informace o stávajících terapeutických přístupech (včetně VTP s přípravkem TOOKAD) v rámci léčby daného typu karcinomu prostaty,
- informace o potenciálních přínosech, rizicích a nejasnostech spojených s VTP s přípravkem TOOKAD včetně: nejasností týkajících se dlouhodobého přínosu přípravku TOOKAD, nejasností týkajících se dlouhodobé bezpečnosti přípravku TOOKAD a účinnosti/bezpečnosti při další potřebné léčbě, jako je radikální prostatektomie,
- informace o nežádoucích účincích přípravku a pravděpodobnosti, že nastanou, včetně: erektilní dysfunkce, močové inkontinence, retence moči / striktury uretry a fotosenzitivity a nutnosti dodržovat opatření k ochraně pacienta před světlem po dobu 48 hodin po zákroku.

Příručka pro lékaře k přípravku TOOKAD by měla zahrnovat toto:

- přístupy (včetně VTP s přípravkem TOOKAD) k léčbě karcinomu prostaty a potenciální přínosy, rizika a nejasnosti VTP s přípravkem TOOKAD:
 - s uvedením, že údaje z doby více než dva roky po VTP přípravkem TOOKAD jsou omezené, a v důsledku toho nejsou v současné době k dispozici údaje o dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti VTP přípravkem TOOKAD,
 - informace o účinnosti/bezpečnosti jakékoli potřebné následné léčby, jako je radikální prostatektomie, v současné době nejsou k dispozici,
- vysvětlení, že zákrok VTP zahrnuje nutné dodržování opatření k ochraně pacienta před světlem 48 hodin po zákroku z důvodu fotosenzitizujícího účinku přípravku TOOKAD a předání kopie příbalové informace o přípravku TOOKAD pacientovi před zákrokem VTP,
- vysvětlení, jaké může pacient očekávat nežádoucí účinky a nakolik je pravděpodobné, že se u něj objeví,
- vysvětlení zákroku i příslušných výsledků účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem TOOKAD z hlediska účinnosti a bezpečnosti pomocí jednoduchého znázornění v informační příručce pro pacienty.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

| Popis | Termín splnění |
|--|---|
| Poregistrační studie účinnosti (PAES): Aby mohla být dále posouzena dlouhodobá účinnost přípravku TOOKAD a jeho vliv na progresi onemocnění včetně potenciálního vlivu na účinnost následné radikální léčby u pacientů s karcinomem prostaty s nízkým rizikem a také blíže charakterizována dlouhodobá bezpečnost přípravku TOOKAD, je třeba, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil výsledky randomizované studie fáze 3 u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty v porovnání s aktivním sledováním (7letá studie následného sledování včetně podrobné studie biopsií) (PCM301 FU5). | Předložení finálních výsledků studie: 31. 12. 2020 |
| Poregistrační studie účinnosti (PAES): Aby mohla být dále posouzena dlouhodobá účinnost přípravku TOOKAD a jeho vliv na progresi onemocnění včetně potenciálního vlivu na účinnost následné radikální léčby u pacientů s karcinomem prostaty s nízkým rizikem (přičemž jsou vyloučeny nádory s velmi nízkým rizikem) a také blíže charakterizována dlouhodobá bezpečnost | Předložení finálních výsledků studie: |

| Popis | Termín splnění |
|---|-----------------------|
| přípravku TOOKAD, je třeba, aby držitel rozhodnutí o registraci provedl a předložil výsledky dlouhodobé observační kohortové studie u pacientů s unilaterálním lokalizovaným karcinomem prostaty s nízkým rizikem léčených VTP s přípravkem TOOKAD (CLIN1501 PCM401). | 31. 12. 2025 |

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TOOKAD 183 mg prášek pro injekční roztok
padeliporfinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje padeliporfinum 183 mg (jako padeliporfinum dikalium).
Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje padeliporfinum 9,15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Steba Biotech S.A.
7 Place du Théâtre
L-2613 Luxembourg
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1228/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TOOKAD 183 mg prášek pro injekční roztok
padeliporfinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje padeliporfinum 183 mg (jako padeliporfinum dikalium).
Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje padeliporfinum 9,15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Steba Biotech S.A.
7 Place du Théâtre
L-2613 Luxembourg
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1228/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TOOKAD 366 mg prášek pro injekční roztok
padeliporfinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje padeliporfinum 366 mg (ve formě dvojdraselné soli).
Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje padeliporfinum 9,15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Steba Biotech S.A.
7 Place du Théâtre
L-2613 Luxembourg
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1228/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TOOKAD 366 mg prášek pro injekční roztok
padeliporfinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje padeliporfinum 366 mg (ve formě dvojdraselné soli).
Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje padeliporfinum 9,15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Steba Biotech S.A.
7 Place du Théâtre
L-2613 Luxembourg
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1228/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

TOOKAD 183 mg prášek pro injekční roztok TOOKAD 366 mg prášek pro injekční roztok padeliporfinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TOOKAD a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TOOKAD používat
3. Jak se přípravek TOOKAD používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TOOKAD uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek TOOKAD a k čemu se používá

TOOKAD je léčivý přípravek, který obsahuje padeliporfin (ve formě draselné soli). Používá se k léčbě dospělých mužů, kteří mají lokalizovaný karcinom prostaty (ohraničený zhoubný nádor předstojné žlázy) s nízkým rizikem postihující pouze jeden lalok, a to s použitím metody zvané VTP (*Vascular-Targeted Photodynamic therapy*, fotodynamická terapie zaměřená na cévy). Léčba probíhá v celkové anestezii (léky, které navodí spánek a zabrání vnímání bolesti a nepříjemných pocitů).

K zavedení vláken do správného místa v prostatě se použijí duté jehly. Jakmile je přípravek TOOKAD podán, musí být aktivován laserovým světlem, které je přiváděno vláknem, které míří světlo na nádor. Aktivovaný léčivý přípravek poté způsobí odumírání nádorových buněk.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TOOKAD používat

Přípravek TOOKAD se nesmí používat:

- jestliže jste alergický na padeliporfin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste podstoupil zákrok v rámci léčby benigní hypertrofie (nezhoubného zbytnění) prostaty včetně transuretrální resekce prostaty,
- jestliže podstupujete nebo jste dříve podstoupil nějakou léčbu karcinomu prostaty,
- jestliže Vám byl diagnostikován problém s játry zvaný cholestáza,
- jestliže máte náhlé zhoršení zánětlivého střevního onemocnění postihujícího konečník,
- jestliže nemůžete podstoupit celkovou anestezii nebo invazivní zákrok.

Upozornění a opatření

Přípravek TOOKAD smí podávat pouze zdravotničtí pracovníci, kteří jsou vyškoleni k provádění zákroku VTP.

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže po zákroku VTP pocítíte jakékoliv podráždění kůže nebo problémy se zrakem nebo podráždění očí,
- jestliže se u Vás objeví obtíže s dosažením a udržení erekce,
- jestliže cítíte po zákroku VTP neobvyklou bolest,
- jestliže jste v minulosti měl zúžení močové trubice nebo problémy s odtokem moči,
- jestliže u Vás po zákroku VTP dojde k nechtěnému úniku moči,
- jestliže máte aktivní zánětlivé střevní onemocnění nebo jakékoliv onemocnění, které by mohlo zvýšit riziko vytvoření abnormálního spojení mezi konečníkem a močovou trubicí (rekto-uretrální píštěle),
- jestliže máte poruchu srážlivosti krve,
- jestliže máte zhoršenou funkci ledvin nebo dodržujete dietu se sníženým obsahem draslíku.

Informace z doby více než dva roky po zákroku VTP jsou omezené, a proto v současné době nejsou k dispozici údaje, podle kterých by se dalo určit, zda je přínos zákroku VTP přípravkem TOOKAD dlouhodobý.

Pokud budete potřebovat další léčbu, jsou v současné době jen omezené informace o tom, zda má zákrok VTP s přípravkem TOOKAD vliv na účinnost a bezpečnost jiné léčby (např. chirurgického odstranění prostaty nebo ozařování).

Fotosenzitivita (zvýšená citlivost na sluneční záření)

Po dobu, kdy je přípravek TOOKAD v krevním řečišti, může silné světlo vyvolat kožní reakce a oční obtíže.

Po dobu 48 hodin po zákroku je třeba se vyhýbat přímému slunečnímu záření (včetně záření procházejícího okny) a všem zdrojům jasného světla v budovách i venku. To zahrnuje solária, jasné počítačové monitory (viz opatření níže) a světlo z lékařských přístrojů používaných k vyšetření.

Opalovací krémy nechrání před druhem světla (blízcím se infračervenému záření), které může způsobit potíže po zákroku.

Jestliže pocítíte nepříjemný pocit na kůži nebo v očích po dobu, kdy budete v nemocnici, musíte to sdělit svému lékaři nebo zdravotní sestře, aby mohli snížit míru osvětlení a věnovat zvláštní péči Vaší ochraně před umělým i přirozeným světlem.

Prvních 12 hodin po zákroku VTP

Po zákroku budete mít nejméně 6 hodin nasazené ochranné brýle a budete pod lékařským dohledem v místnosti s tlumeným osvětlením.

Ošetřující zdravotnický tým rozhodne, zda můžete odejít z nemocnice večer po zákroku. Pokud se zcela nezotavíte z celkové anestezie a v závislosti na Vašem zdravotním stavu budete možná muset zůstat v nemocnici přes noc.

Musíte zůstat v prostředí s tlumeným osvětlením a nevystavovat kůži ani oči dennímu světlu.

Používejte pouze žárovky s maximálním výkonem 60 wattů (u běžných žárovek) nebo 6 wattů (u osvětlení LED) nebo 12 wattů (u fluorescenčního nízkoenergetického osvětlení). Můžete se dívat na televizi ze vzdálenosti 2 metry a po 6 hodinách po zákroku smíte používat elektronické přístroje, jako jsou chytré telefony, tablety a počítače. V případě, že potřebujete jít ven během dne, musíte si obléct ochranný oděv a brýle s vysokou ochranou, abyste si chránil kůži a oči.

12–48 hodin po zákroku VTP

Můžete chodit ven v době, kdy je denní světlo, ale jen na zastíněná místa, nebo pokud je zataženo. Je třeba, abyste nosil tmavé oblečení a věnoval pozornost ochraně rukou a obličeje před sluncem.

Po uplynutí 48 hodin po zákroku se můžete vrátit ke svým obvyklým činnostem a můžete na přímé sluneční světlo.

V klinických studiích nebyl přípravek TOOKAD podán žádným pacientům s přecitlivělostí na světlo, jako je porfyrie, s přecitlivělostí na sluneční záření nebo s fotosenzitivní dermatitidou v anamnéze. Vzhledem ke krátké době působení přípravku TOOKAD se ale předpokládá, že při přísném dodržování preventivních opatření proti vystavení se světlu, bude riziko zvýšené fototoxicity nízké.

Další riziko fotosenzitivity očí by mohlo hrozit u pacientů, kterým byla podána nitrooční antiVEGF léčba (léky, které brání růstu nových krevních cév). Pokud jste dříve podstoupil VEGF léčbu, je třeba, abyste věnoval zvláštní péči ochraně očí před světlem po dobu 48 hodin po injekci přípravku TOOKAD. Nedoporučuje se současné užívání systémových inhibitorů VEGF a přípravku TOOKAD.

Fotosenzitizující léčivé přípravky (léčivé přípravky zvyšující riziko fotosenzitivity) viz také „Další léčivé přípravky a přípravek TOOKAD“.

Obtíže s dosažením nebo udržení erekce

Krátce po zákroku se mohou objevit určité obtíže s dosažením a udržení erekce, které mohou přetrvávat i déle než 6 měsíců.

Riziko poškození okolí prostaty

Vzhledem k tomu, že vlákna, která vydávají světlo, je nutno zavést tak, aby byl světlu vystaven celý lalok prostaty, je možné, že dojde k určitému poškození okolí prostaty. Obvykle jde jen o tukovou tkáň v okolí prostaty, což není důležité, ale někdy mohou být poškozeny i orgány v okolí prostaty, jako je močový měchýř nebo konečník. Tomu se lze obvykle vyhnout pečlivým plánováním. Pokud však k poškození dojde, existuje riziko, že se vytvoří abnormální spojení mezi konečníkem a močovým měchýřem nebo kůží, což je velmi vzácné.

Problémy spojené s močovou trubicí

Pokud u Vás v minulosti došlo k zúžení močové trubice nebo problémům s odtokem moči, může léčba zvýšit riziko zhoršeného odtoku moči a její retence (zadržetí v močovém měchýři).

Močová inkontinence

Byla pozorována krátkodobá inkontinence moči, která se může vyskytnout v důsledku infekce močových cest nebo nutkání způsobeného podrážděním močové trubice zákrokem. Stav se zlepší sám nebo díky léčbě infekce.

Aktivní zánětlivé střevní onemocnění

Pokud máte aktivní zánětlivé střevní onemocnění nebo jakékoliv onemocnění, které by mohlo zvýšit riziko vytvoření abnormálního spojení mezi konečníkem a močovou trubicí (rekto-uretrální píštěle), měla by být léčba podána až po pečlivém posouzení stavu.

Porucha srážlivosti krve

Pacienti s poruchou srážlivosti krve mohou po zavedení jehel, které jsou nezbytné pro umístění vláken vedoucích laserové světlo, silně krvácet, což může vést také k tvorbě modřin, přítomnosti krve v moči a/nebo lokální bolestivosti. Nepředpokládá se, že by porucha srážlivosti krve ovlivnila účinnost léčby. Doporučuje se však před zákrokem VTP a těsně po něm vysadit léky, které ovlivňují srážlivost krve.

Účinky antikoagulancií a protidestičkových léčivých přípravků viz také „Další léčivé přípravky a přípravek TOOKAD“.

Pacienti na dietě s nízkým obsahem draslíku

Tento přípravek obsahuje draslík. Dávka přípravku TOOKAD zpravidla obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku, tj. v podstatě je „bez draslíku“. Ovšem pacienti s tělesnou hmotností nad 115 kg dostanou více než 1 mmol draslíku. To je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku, u nichž je zvýšení hladiny draslíku v séru považováno za škodlivé.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nesmí používat u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek TOOKAD

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech dalších lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat, včetně léků bez lékařského předpisu. Některé léčivé přípravky (zejména léčivé přípravky, které jsou fotosenzitizující nebo které ovlivňují srážení krve) se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem TOOKAD a je třeba je před podáním přípravku TOOKAD vysadit. Možná bude také třeba, abyste několik dnů po zákroku VTP neužíval určité léky. Lékař Vám také poradí, které léky můžete nahradit jinými, pokud je to vhodné, a kdy je možné tyto léky po zákroku VTP opět možné začít užívat.

Lékař Vám může poradit, abyste dočasně vysadil tyto typy léčivých přípravků:

Léčivé přípravky s možným fotosenzitizujícím účinkem:

- některá antibiotika používaná k léčbě infekcí (tetracykliny, sulfonamidy, chinolony),
- některé léčivé přípravky používané k léčbě psychiatrických onemocnění (fenothiaziny),
- některé léčivé přípravky používané k léčbě diabetu 2. typu (hypoglykemizující sulfonamidy),
- některé léčivé přípravky používané k léčbě hypertenze, otoků, srdečního selhání nebo ledvinného selhání (thiazidová diuretika),
- léčivý přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí (griseofulvin),
- léčivý přípravek používaný k léčbě srdečních arytmií (amiodaron).

Tyto léčivé přípravky je třeba vysadit nejméně 10 dnů před zákrokem s přípravkem TOOKAD a po dobu nejméně 3 dnů po něm, nebo je nahradit jinou léčbou bez fotosenzitizujících vlastností. Jestliže není možné vysadit fotosenzitizující léčivý přípravek (např. amiodaron), může dojít ke zvýšené senzitivitě a možná se budete muset chránit před přímým světlem déle.

Antikoagulancia (léčivé přípravky, které brání srážení krve)

Tyto léčivé přípravky (např. acenokumarol, warfarin) je třeba vysadit nejméně 10 dnů před zákrokem VTP s přípravkem TOOKAD.

Protidestičkové léky (léčivé přípravky, které snižují agregaci (shlukování) krevních destiček v krvi a snižují její srážlivost)

Tyto léčivé přípravky (např. kyselinu acetylsalicylovou) je třeba vysadit nejméně 10 dnů před zákrokem VTP s přípravkem TOOKAD a znovu nasadit nejdříve 3 dny po něm.

Další léčivé přípravky, které se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem TOOKAD

V den podání přípravku TOOKAD a nejméně 24 hodin poté je třeba se vyhnout podání léčivých přípravků, jako je repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan či glibenklamid.

Antikoncepce

Vy, Vaše partnerka, nebo oba, byste měli používat účinnou formu antikoncepce, aby Vaše partnerka neotěhotněla po dobu 90 dnů po zákroku VTP. Poradte se se svým lékařem, jaké metody antikoncepce máte používat a jak dlouho. Pokud Vaše partnerka otěhotní během tří měsíců po Vaší léčbě, musíte to ihned sdělit lékaři.

Těhotenství a kojení

Přípravek TOOKAD není určen k léčbě žen.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek TOOKAD nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k tomu, že zákrok zahrnuje celkovou anestezii, byste však neměl vykonávat složité úkoly, jako je řízení nebo obsluhování strojů, po dobu 24 hodin po navození celkové anestezie.

3. Jak se přípravek TOOKAD používá

Přípravek TOOKAD je určen výhradně pro použití v nemocnici. Smí jej podávat pouze zdravotničtí pracovníci, kteří jsou vyškoleni k provádění zákroku VTP.

Dávka

Doporučená dávka přípravku TOOKAD je jediná dávka 3,66 mg na kg tělesné hmotnosti v injekci podané do žíly. Injekce se podává po dobu 10 minut.

Pokyny pro zdravotnické pracovníky ohledně rekonstituce přípravku TOOKAD před injekčním podáním viz „Rekonstituce přípravku TOOKAD prášek pro injekční roztok“.

Léčen bude pouze lalok, ve kterém se nachází karcinom. Další zákroky VTP na prostatě se nedoporučují.

Zárok VTP

Den před zákrokem VTP a na začátku tohoto zákroku se provádí příprava konečníku, aby se konečník vyčistil. Lékař Vám může předepsat antibiotika k prevenci infekce nebo alfa-blokátory (léky podávané za účelem prevence obtíží s močením). Před zákrokem VTP dostanete celkové anestetikum, které Vás uspí. Vlákna, která vedou laserové světlo, se zavádějí do prostaty dutými jehlami. Přípravek TOOKAD se aktivuje ihned po injekci ozářením světlem z vláken připojených k laserovému přístroji.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Kromě toho může být s dalšími nežádoucími účinky spojeno zavedení jehel do prostaty a zavedení močového katétru při zákroku.

Při použití přípravku TOOKAD a při zákroku VTP se mohou objevit nežádoucí účinky.

Jestliže se u Vás objeví některý z níže uvedených nežádoucích účinků, **neprodleně to sdělte svému lékaři:**

- retence moči (neschopnost močit). Několik dnů po zákroku VTP mohou mít někteří pacienti obtíže s močením (slabý proud z důvodu zúžení močové trubice) nebo nemohou močit vůbec. To může vyžadovat zavedení katétru do močového měchýře přes penis, přičemž katétr zůstane v močovém měchýři několik dnů nebo týdnů, aby odváděl moč,
- po zákroku se může objevit horečka, bolest nebo otok v oblasti operace. Může jít o projevy infekce močových cest, prostaty nebo pohlavního ústrojí. V takovém případě byste se měl obrátit na svého lékaře, protože budete možná potřebovat další rozbor krve nebo moči a léčbu antibiotiky. Tyto infekce jsou obvykle snadno léčitelné.

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků se mohou objevit i další.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- obtíže nebo bolest při močení (zahrnující bolest nebo nepříjemný pocit při močení, bolest močového měchýře, naléhavou potřebu močit, častější močení nebo močení v noci, nechtěný únik moči),
- sexuální obtíže (zahrnující obtíže s dosažením a udržení erekce, selhání ejakulace, ztrátu touhy nebo bolest při pohlavním styku),
- krev v moči (hematurie),

- poranění hráze zahrnující tvorbu modřin na kůži, tvorbu modřin v místě zavedení jehel do prostaty, bolest a zvýšenou citlivost,
- bolest a nepříjemný pocit v oblasti genitálií (zánět varlat nebo nadvarlat, bolest z důvodu zánětu nebo zmnožení vaziva v prostatě).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- nepříjemný pocit v anorektální oblasti (nepříjemný pocit v okolí nebo uvnitř řitního otvoru), hemoroidy, proktalgie (bolest v oblasti konečníku),
- střevní obtíže (zahrnující průjem nebo občasné špinění),
- celková a muskuloskeletální bolest (bolest svalů/kostí, bolest koncových částí končetin, bolest zad nebo krvácení do kloubů),
- hematospermie (přítomnost krve v ejakulátu),
- vysoký krevní tlak,
- zvýšená hladina lipidů, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy, zvýšený počet bílých krvinek, zvýšená hladina kreatinin fosfokinázy, snížená hladina draslíku, zvýšená hladina prostatického specifického antigenu (PSA) v krvi (nálezy v krevních testech),
- kožní reakce, erytém (zarudnutí), vyrážka, suchost, svědění, úbytek kožního pigmentu,
- abnormální krevní testy týkající se srážlivosti krve,
- nepříjemný pocit v oblasti břicha,
- únava.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- závratě, pád,
- bolest hlavy,
- poruchy čítí, mravenčení (pocit pobíhání hmyzu pod kůží nebo na kůži),
- podráždění očí, fotofobie (nesnášenlivost vůči světlu),
- námahová dušnost (nadměrná dušnost během námahy nebo po ní),
- poruchy nálady,
- úbytek tělesné hmotnosti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TOOKAD uchovávat

Tento přípravek nebudete muset uchovávat. Za uchovávání tohoto léčivého přípravku odpovídá specialista.

Následující informace jsou určeny pouze pro příslušného specialistu.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TOOKAD obsahuje

- Léčivou látkou je padeliporfinum.
Jedna injekční lahvička přípravku TOOKAD 183 mg obsahuje padeliporfinum 183 mg (jako padeliporfinum dikalium).
Jedna injekční lahvička přípravku TOOKAD 366 mg obsahuje padeliporfinum 366 mg (jako padeliporfinum dikalium).
Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje padeliporfinum 9,15 mg.
- Další složkou je mannitol.

Jak přípravek TOOKAD vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek TOOKAD je tmavý prášek.

Jedna krabička přípravku TOOKAD 183 mg prášek pro injekční roztok obsahuje jantarově hnědou skleněnou injekční lahvičku s modrým víčkem.

Jedna krabička přípravku TOOKAD 366 mg prášek pro injekční roztok obsahuje jantarově hnědou skleněnou injekční lahvičku s bílým víčkem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Steba Biotech S.A.
7 Place du Théâtre
L-2613 Luxembourg
Lucembursko

Výrobce

Praxis Pharmaceutical S.A.
C/ Hermanos Lumiere 5
Parque Tecnológico de Álava (Miñano)
Vitoria-Gasteiz
01510 Alava
Španělsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM.RRRR}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Rekonstituce přípravku TOOKAD prášek pro injekční roztok

Roztok je třeba připravit v prostředí s tlumeným osvětlením, a to z důvodu fotosenzitizujících vlastností léčivého přípravku.

1. Rekonstituuje roztok přidáním:
 - u přípravku TOOKAD 183 mg: **20 ml** 5% roztoku glukózy do injekční lahvičky obsahující prášek,
 - u přípravku TOOKAD 366 mg: **40 ml** 5% roztoku glukózy do injekční lahvičky obsahující prášek.
2. Injekční lahvičkou po dobu 2 minut jemně kružíte. Koncentrace finálního roztoku je 9,15 mg/ml.

3. Ponechte injekční lahvičku ve svislé poloze po dobu 3 minut bez dalšího protřepávání nebo pohybu.
4. Přeneste obsah injekční lahvičky do neprůhledné stříkačky.
5. Ponechte neprůhlednou stříkačku ve svislé poloze po dobu 3 minut, aby se zajistilo, že zmizí veškerá pěna.
6. Na stříkačku nasad'te 0,22 μ m injekční filtr.
7. K filtru připojte neprůhledný katetr.

Rekonstituovaný infuzní roztok je tmavý.

Osvícení pro fotoaktivaci přípravku TOOKAD

Přípravek TOOKAD se lokálně aktivuje ihned po injekci, a to laserovým světlem o vlnové délce 753 nm, které je přiváděno pomocí intersticiálních optických vláken z laserového přístroje o výkonu 150 mW/cm vlákna a dodává energii 200 J/cm po dobu 22 minut a 15 sekund.

Umístění optického vlákna je třeba naplánovat na začátku zákroku pomocí softwaru pro řízení léčby. Během zákroku se vyberou optická vlákna a zavedou se transperineálně do prostaty pod kontrolou ultrazvuku, aby bylo dosaženo indexu denzity světla (LDI) v cílové tkáni ≥ 1 .

Podmínky uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci 5% roztokem glukózy v injekční lahvičce byla prokázána chemická i fyzikální stabilita přípravku TOOKAD na dobu 8 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C a 5 °C \pm 3 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.