

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TOOKAD 183 mg süstelahuse pulber

TOOKAD 366 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

TOOKAD 183 mg süstelahuse pulber

Üks vial sisaldab 183 mg padeliporfiini (dikaaliumsoolana).

TOOKAD 366 mg süstelahuse pulber

Üks vial sisaldab 366 mg padeliporfiini (dikaaliumsoolana).

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 9,15 mg padeliporfiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber. Pulber on tume lüofilisaat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TOOKAD on näidustatud varem ravimata ühepoolse väikese riskiga eesnäärme adenokartsinoomi monoteeraapiaks täiskasvanud patsientidel, kelle eeldatav eluiga on ≥ 10 aastat ja

- kliiniline staadium on T1c või T2a,
- Gleasoni skoor on ≤ 6 ultraheliga juhitud biopsiate põhjal,
- PSA on ≤ 10 ng/ml,
- 3 positiivset biopsial saadud vähi koetükki, kus vähi koetüki pikkus on kuni 5 mm ühes koetükis VÕI 1...2 positiivset vähi koetükki, kus ühes koetükis on vähiga haaratus $\geq 50\%$ või PSA tihedus on $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimit TOOKAD tohib kasutada ainult haiglas. Ravimit tohivad kasutada ainult meditsiinitöötajad, kellel on veresoonte fotodünaamilise ravi (*vascular-targeted photodynamic*, VTP) protseduuri tegemise väljaõpe.

Annustamine

Ravimi TOOKAD soovitatav annus on 3,66 mg/kg padeliporfiini üksikannusena.

Ravimit TOOKAD manustatakse paikse VTP-protseduuri osana. VTP-protseduur tehakse üldanesteesias pärast rektaalset ettevalmistamist. Arsti otsusel tohib kasutada profülaktilisi antibiootikume ja alfablokaatoreid.

Eesnäärme sama sagara korduv ravi või järgnev vastaspoolse sagara ravi ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Andmed maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta puuduvad. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel eeldatakse padeliporfiiniga kokkupuute suurenemist ja/või pikenemist. Spetsiifilisi annustamissoovitusi ei ole võimalik anda. Maksafunktsiooni raske kahjustusega patsientidel tuleb ravimit TOOKAD kasutada ettevaatlikult.

TOOKAD on vastunäidustatud patsientidele, kellel on diagnoositud kolestaas (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni kahjustus

Ravimi TOOKAD eritumine neerude kaudu on minimaalne, mistõttu neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annust kohandada vaja.

Arvestada tuleb, et ravim sisaldab kaaliumi (vt lõik 4.4).

Eakad

Eakatel ei ole annust kohandada vaja (vt lõik 5.2).

Lapsed

Asjakohane näidustus ravimi TOOKAD kasutamiseks väikese riskiga paikse eesnäärmevähi raviks lastel puudub.

Manustamisviis

TOOKAD on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Ravimi TOOKAD manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Ravimi TOOKAD fotoaktiveerimine valgustamisega

Lahus manustatakse 10 minutit kestva intravenoosse süstena. Kohe pärast seda valgustatakse eesnääret 22 minuti ja 15 sekundi jooksul laservalgusega lainepikkusel 753 nm laserseadme interstitsiaalsete optiliste kiudude kaudu võimsusel 150 mW optilise kiu cm kohta, manustades kokku energiat 200 J/cm.

Protseduuri alguses peab ravi suunamise tarkvaraga planeerima optilise kiu asendi. Protseduuri ajal valitakse optiliste kiudude arv ja pikkus eesnäärme kuju ja suuruse järgi ning optilised kiud paigaldatakse transperineaalselt eesnäärmesse ultraheli kontrolli all, et sihtkoes saavutada valgustustiheduse indeks (*light density index*, LDI) ≥ 1 . Ravi ei tohi kasutada patsientidel, kellel ei ole võimalik saavutada LDI ≥ 1 (vt lõik 5.1).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Mis tahes varasemad eesnäärme protseduurid, mis võisid kahjustada sisemist kusepõiesulgurit, sealhulgas eesnäärme healoomulise hüpertroofia raviks tehtud eesnäärme transuretraalne reseksioon (TURP).

Praegune või varasem eesnäärmevähi ravi.

Patsiendid, kellel on diagnoositud kolestaas.

Pärasoole haaratusega põletikulise soolehaiguse praegune ägenemine (vt lõik 4.4).

Mis tahes meditsiiniline seisund, mis välistab üldanesteesia või invasiivsed protseduurid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvaja lokaliseerimine

Enne ravi peab kasvaja täpselt lokaliseerima ja veenduma nüüdisaegse parima tava alusel, näiteks mitmeparameetriliste MRT-põhiste strateegiatega või mallipõhiste biopsiaprotseduuride alusel, et protsess on ühepoolne.

Mõlema eesnäärmesagara samaaegset ravi seostati kliinilistes uuringutes halvema tulemusega ning seda ei tohi teha.

Sama eesnäärmesagara korduvat ravi või järgnevat vastaspoole ravi saanud patsientide arv oli teise TOOKAD-VTP-protseduuri efektiivsuse ja ohutuse määramiseks ebapiisav.

Jälgimine pärast TOOKAD-VTP-protseduuri

Andmed 2 aastat pärast TOOKAD-ravi tehtud biopsiate kohta on piiratud, seega ei ole pikaajaline efektiivsus teada. Seisundi jälgimiseks 12 ja 24 kuud pärast ravi võetud biopsiates on täheldatud jääkkasvajad, tavaliselt ravitud osast väljaspool, kuid aeg-ajalt ka nekroosiala sees.

Andmed pikaajaliste tulemuste kohta ja võimaliku tagajärjena ravimi TOOKAD manustamise järgse paikse armistumise kohta haiguse progressiooni korral on piiratud.

Praegu on tõendatud, et TOOKAD-VTP lükkab edasi radikaalse ravi vajaduse ja sellega seotud toksilisuse. Pikaajalist jälgimist on vaja, et määrata, kas TOOKAD-VTP on teatud osal patsientidel tervistav.

TOOKAD-VTP-protseduuri järel peab patsientidele tegema digitaalset rektaalset uuringu (*digital rectal examination*, DRE) ja mõõtma PSA sisaldust seerumis, sealhulgas hindama PSA dünaamikat (PSA väärtuse kahekordistumise aeg ja PSA muutumise kiirus). PSA dünaamika (PSA väärtuse kahekordistumise aja (*doubling time*, DT), PSA muutumise kiiruse) hindamiseks peab esimese 2 VTP-järgse aasta jooksul määrama PSA sisaldust iga 3 kuu järel ja seejärel iga 6 kuu järel. Digitaalne rektaalne uuring (DRE) tuleb teha vähemalt üks kord aastas ja kliinilise vajaduse korral sagedamini. Biopsia soovitatakse rutiinselt võtta 2...4 aastat ja 7 aastat pärast VTP-protseduuri ning vajaduse korral lähtuvalt kliinilise/PSA hindamise tulemustest. Otsustamise toetamiseks võib kasutada mpMRT-d, kuid praegu ei saa seda kasutada biopsia asemel. Positiivsete biopsiavastuste korral peab väikese riski haiguse läve ületavatele patsientidele (st $GS > 6$, > 3 positiivset jämenõelabiopsia proovi või ühe vähi koetüki pikkus > 5 mm) soovutama radikaalset ravi.

Radikaalne ravi pärast VTP-protseduuri

Järgneva radikaalse ravi (operatsioon või kiiritusravi) ohutus ja efektiivsus ei ole teada. Andmed TOOKAD-VTP-protseduuri järgse radikaalse prostatektoomia ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud. Väikestes kirurgilise ravi rühmades on teatatud T3-kasvajatest, positiivsetest lõikepiiridest ja impotentsusest. Euroopa III faasi keskses registreerimisuuringus ei saanud ükski patsient 24 kuu jooksul pärast TOOKAD-VTP-protseduuri radikaalset kiiritusravi.

Fotosensitiivsus

Pärast TOOKAD-VTP-protseduuri esineb risk naha ja silmade fotosensitiivsuse tekkeks valgusega kokkupuutel.

Naha ja silmade kahjustamise riski minimeerimiseks on oluline, et kõik patsiendid järgiksid 48 tunni jooksul pärast protseduuri alljärgnevat ettevaatusabinõudeid.

Patsiendid peavad vältima viibimist otseses päikesekiirguses (sh läbi akna) ja mis tahes muus eredas valguses nii siseruumides kui ka väljas. Need valgusallikad on näiteks solaariumid, eredad arvutikuvarid ja meditsiinilised läbivaatuslambid, nt oftalmoskoobid, otoskoobid ja endoskoobid, mida tuleb vältida 48 tunni jooksul pärast VTP-protseduuri.

Päikesekaitsekreemid ei kaitse infrapunakiirgusele lähedase valguse eest ega taga seetõttu piisavat kaitset.

Kui patsiendil tekib haiglaravi jooksul naha või silmade ebamugavustunne, hämardage ruum ja kasutage lisameetmeid, et kaitsta patsienti tehis- ja loodusliku valguse eest.

Esimesed 12 tundi pärast VTP-protseduuri

Patsient peab kandma kaitseprille ja viibima hämaras ruumis meditsiinilise järelevalve all vähemalt 6 tundi.

Arsti otsusel võib patsiendi koju lubada sama päeva õhtul.

Patsient peab viibima hämara valgusega keskkonnas ning vältima naha ja silmade otsesest kokkupuudet otsese päikesekiirgusega. Patsient tohib kasutada ainult hõõglampe suurima võimsusega 60 W või selle ekvivalente (st 6 W LED-lambid, 12 W energiasäästlikud fluorestsentslambid).

Patsient võib vaadata telerit 2 m kauguselt ja 6 tunni pärast võib ta kasutada selliseid elektroonikaseadmeid nagu nutitelefoni, tahvelarvutit ja arvutit. Kui patsient peab päevavalges hoonest väljuma, peab ta naha ja silmade kaitseks kandma kaitserõivaid ja tumedate klaasidega kaitseprille.

12...48 tundi pärast VTP-protseduuri

Patsient tohib viibida õues valgel ajal, kuid ainult varjus või pilves ilmaga. Ta peab kandma tumedaid rõivaid ning olema ettevaatlik käte ja näo sattumisel otsesesse päikesekiirgusse.

Patsient võib jätkata normaalset tegevust 48 tundi pärast protseduuri, mil taastub otsese päikesekiirguse taluvus.

Kliinilistes uuringutes ei kasutanud ravimit TOOKAD ükski patsient, kellel oli fotosensitiivne dermatiit, nahahaigused (nt porfüüria) või varasem ülitundlikkus otsese päikesekiirguse suhtes. Ravimi TOOKAD lühike toimekestus tähendab, et suurema fototoksilisuse risk on oletatavasti väike, kui patsiendid järgivad rangelt ettevaatusabinõusid valgusega kokkupuute vältimiseks.

Patsientidel, kes on saanud silmasisest anti-VEGF-ravi, võib esineda täiendav silma fotosensitiivsuse risk. Patsiendid, kes on varem saanud anti-VEGF-ravi, peavad 48 tundi pärast ravimi TOOKAD süstet kaitsma silmi valguse eest eriti hoolikalt. Ravimi TOOKAD kasutamise ajal ei soovitata kasutada süsteemseid VEGF-inhibiitoreid.

Koostoimed fotosensibiliseerivate ravimitega – vt lõik 4.5.

Erektsioonihäired

Erektsioonihäired võivad tekkida ka ilma radikaalse prostatektoomiata.

Varsti pärast protseduuri võib tekkida mõningane erektsioonihäire ning püsida kauem kui 6 kuud (vt lõik 4.8).

Prostataväline nekroos

Periprostaatilises rasvkoes võib esineda kliiniliste sümptomitega mitteseotud prostataväline nekroos.

Liigne prostataväline nekroos tekkis laseri ebaõige kalibreerimise või optiliste kiudude ebaõige paigaldamise tulemusena (vt lõik 4.8). Seetõttu on olemas risk külgnevate anatoomiliste struktuuride, näiteks kusepõie ja/või pärasoole kahjustamiseks ja rektouretraalse või välise fistuli tekkeks. Optilise kiu ebaõige paigaldamise tõttu tekkis ühel juhul kuseteede fistul.

Seadmed tuleb hoolikalt kalibreerida ja kliiniliselt olulise prostatavälise nekroosi riski vähendamiseks peab kasutama ravi suunamise tarkvara.

Kusepeetus/kusitiahend

Kusitiahendi või uriinijoa nõrgenemise anamneesiga patsientidel võib olla suurem risk uriinijoa nõrgenemise ja kusepeetuse tekkeks pärast TOOKAD-VTP-protseduuri. Vahetut protseduurijärgset kusepeetust on seostatud eesnäärme mööduva tursega ja üldiselt oli vaja ainult lühiajalist kateetri taaspaigaldamist.

Mõni kuu pärast protseduuri nõrgenes uriinijuga kusitiahendi tõttu. Teatud juhtudel viitab ahendi paiknemine bulbaarosas, et see oli tingitud kateetri paigaldamisest. Muudel juhtudel võis kusiti stenoos olla tingitud TOOKAD-VTP-protseduuri tekitatud nekroosi hilisem tagajärg.

Kuigi need patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja, on olemasoleva stenoosiga patsientidel suurem TOOKAD-VTP-protseduuri järgne stenoosirisk (vt lõik 4.8).

Uriinipidamatus

Kusitisulguri kahjustamise riski on võimalik minimeerida sellega, et optilise kiu asendit kavandatakse hoolikalt ravi suunamise tarkvara abil. Eelneva transuretraalse prostatektoomiaga (TURP) patsientidel esines raske pikaajaline uriinipidamatus. Seda ei peetud seotuks protseduuriveega, vaid pigem TURP-ist tingitud sisemise kusepõiesulguri olemasoleva kahjustusega. TOOKAD-VTP-protseduur on vastunäidustatud patsientidele, kellel on tehtud mis tahes varasem eesnäärme protseduur, mis võis kahjustada sisemist kusepõiesulgurit, sealhulgas eesnäärme healoomulise hüpertroofia raviks tehtud eesnäärme transuretraalne reseksioon (TURP) (vt lõik 4.3).

Põletikuline soolehaigus

TOOKAD-VTP-protseduuri tohib teha pärasoole aktiivse põletikulise soolehaiguse anamneesiga patsientidele või patsientidele, kellel esineb rektouretraalse fistuli tekkeriski suurendav mis tahes seisund, ainult pärast hoolikat kliinilist hindamist (vt lõik 4.3).

Kasutamine hüübimishäiretega patsientidel

Hüübimishäiretega patsientidel võib tekkida optiliste kiudude paigaldamise nõelte sisestamisel liigne verejooks. See võib põhjustada ka verevalumeid, hematuuriat ja/või paikset valu. Eeldatavalt ei vähenda aeglane hüübimine TOOKAD-VTP-protseduuri efektiivsust, kuid VTP-protseduuri eelseks ja vahetult protseduurile järgneva ajaks soovitatakse katkestada hüübimishäirete ravimite kasutamine (vt lõik 4.5).

Kasutamine piiratud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientidel

Ravim sisaldab kaaliumi ja tavaline annus (3,66 mg/kg) sisaldab kaaliumi alla 1 mmol (39 mg), st ravim on sisuliselt kaaliumita. Üle 115 kg kehamassiga patsientide annus on suurem. Seda asjaolu tuleb arvestada vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel või piiratud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientidel, kelle jaoks peetakse seerumi kaaliumi sisalduse suurenemist kahjulikuks (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

OATP1B1 ja OATP1B3 transporterid

In vitro uuringute põhjal prognoositakse, et terapeutilistes kontsentratsioonides on ravimi TOOKAD inhibeeriv toime tsütokroomi P450 ensüümidele vähetõenäoline, kuid ravim võib inhibeerida OATP1B1 ja OATP1B3 transportereid (vt lõik 5.2).

Koostoime suurust ei ole kliiniliselt uuritud, kuid välistada ei saa samaaegsete OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide plasmakontsentratsiooni ajutist suurenemist. Ravimi TOOKAD infusiooni päeval ja vähemalt 24 tundi pärast manustamist peab vältima OATP1B või OATP1B3 substraadiks olevate ravimite kasutamist (repagliniid, atorvastatiin, pitavastiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin, bosentaan, gliburiid), mille korral on täheldatud raskeid kontsentratsioonist sõltuvaid kõrvalnähte. Nende ravimite manustamisel koos ravimiga TOOKAD on vaja olla ettevaatlik ja soovitatav on patsienti hoolikalt jälgida.

Fotosensibiliseerivad ained

Võimaliku fotosensibiliseeriva toimega ravimite (nt tetratsükliinid, sulfoonamiidid, kinoloonid, fenotiasiinid, hüpopglükeemiavastased sulfonüüluurearavimid, tiasiiddiureetikumid, griseofulviin või amiodaroon) kasutamine tuleb katkestada vähemalt 10 päeva enne ravimiga TOOKAD toimuvat protseduuri ja vähemalt 3 päevaks pärast protseduuri või asendada need fotosensibiliseerivate omadusteta ravimitega. Kui ravi fotosensibiliseeriva ravimiga ei ole võimalik katkestada (nt amiodaroon), tuleb patsiendile selgitada võimalikku päikeseülitundlikkuse teket ja vajadust kaitsta end otsese päikesekiirguse eest pikema aja jooksul (vt lõik 4.2).

Antikoagulandid ja antiagregandid

Antikoagulantide ja antiagregantide (nt aspiriin) võtmine tuleb katkestada vähemalt 10 päeva enne ravimiga TOOKAD toimuvat protseduuri. Ravi trombotsüütide agregatsiooni ennetavate või vähendavate ravimitega ei tohi alustada vähemalt 3 päeva jooksul pärast protseduuri.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon

Kui patsient on seksuaalsuhtes viljastumisvõimelise naisega, peavad patsient ja/või tema partner kasutama rasestumise ennetamiseks efektiivset rasestumisvastast vahendit 90 päeva jooksul pärast VTP-protseduuri.

Rasedus ja imetamine

TOOKAD ei ole näidustatud naiste raviks.

Fertiilsus

Padeliporfiini reproduktiivtoksilisust ja mõju fertiilsusele ei ole uuritud.

Loomadel on siiski jälgitud kõiki spermatogeneesi staadiume. Ühel suure annuse saanud vakuolisatsiooniga isasloomal täheldati minimaalset seemnetorukeste epiteeli degeneratsiooni. Kõiki neid muutusi peeti juhuslikuks ja tõenäoliselt seotuks intravenoosse manustamise protseduuriga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TOOKAD ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Protseduur toimub siiski üldanesteesias, mistõttu ei tohi patsiendid 24 tunni jooksul pärast üldanesteesiat täita keerukaid ülesandeid, näiteks juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

II ja III faasi kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvalnähud olid kuseteede ja reproduktiivse süsteemi häired: düsuuria (25,1%), erektsioonihäired (21,1%), hematuuria (19,6%), lahklihapirkonna valu/hematoom (15,3%), kusepeetus (13,3%), pakiline urineerimisvajadus (9,0%), pollakisuuria (7,3%), kuseteede infektsioon (5,5%), inkontinents (5,3%) ja ejakulatsioonihäired (5,0%).

Täheldati ka tõenäoliselt üldanesteesiaga seotud mittespetsiifilisi kõrvalnähte: mööduv globaalne amneesia, bradükardia, siinusrütmi, kodade virvendusarütmi, hüpotensioon, bronhospasm, neelupõletik, hingamisteede turse, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, palavik, protseduraalne hüpotensioon. Teatati ka mõnest hepatotoksilisuse, näiteks aminotranferaaside aktiivsuse suurenemise juhust (1,5%). Kõik need kõrvalnähud olid kerged.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on tabelis 1 loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel. Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 1. Ohutuse koondanalüüsis (n = 398) ravimiga TOOKAD ja/või uuringuvahenditega ja/või uuringuprotseduuriga seostatud kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuse-suguteede infektsioon ¹	
	Aeg-ajalt	Eesnäärme abstsess	
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Libiido langus	
		Afektiivne häire	
		Enkoprees	
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Peavalu	
		Peapööritus	
		Ishias	
		Tundlikkushäired	
		Sipelgate jooksmise tunne nahal	
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Silmaärritus	
		Fotofoobia	
Vaskulaarsed häired	Sage	Hematoom	
		Hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Pingutusdüspnoe	
Seedetrakti häired	Sage	Hemorroidid	
		Anorektaalne ebamugavustunne ²	
		Kõhuvalu	
		Pärasoole verejooks ³	
	Aeg-ajalt	Ebamugavustunne kõhus	
		Ebatavaline väljaheide	
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Kõhulahtisus	
		Hepatotoksilisus ⁴	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Laikverevalumid	
		Aeg-ajalt	Lööve
			Punetus
			Kuiv nahk
			Kihelus
			Naha depigmentatsioon
Nahareaktsioon			
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	Seljavalu ⁵	
		Aeg-ajalt	Kubemevalu
	Lihase verejooks		
	Hemartroos		
	Lihase-skeletivalu		
	Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Jäsemevalu
Kusepeetus			
Hematuuria			
Düsuuria ⁶			
Sage		Uriineerimishäired ⁷	
		Kusiti stenoos	
Aeg-ajalt		Uriinipidamatus ⁸	
		Kusejuha verejooks	
		Kusiti verejooks	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Kuseteede infektsioon	
		Lahklihapiirkonna valu ⁹	
	Sage	Meeste seksuaalhäired ¹⁰	
		Prostatiit	
	Suguelundite valu ¹¹		
	Eesnäärme valu ¹²		

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Hematospermia
		Suguelundite verejooks
		Sugutiturse ¹³
		Eesnäärme verejooks
		Munanditurse
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Aeg-ajalt	Asteenia
		Kateetrikoha valu
		Laserseadme rike
		Infusioonikoha verevalum
		Sõlm
		Valu
Manustamiskoha punetus		
Uuringud	Sage	Hüübimishäire ¹⁴
	Aeg-ajalt	Vere laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine
		Vere triglütseriidisisalduse suurenemine
		Vere gamma-glutamüültransferaasi (GGT) sisalduse suurenemine
		Vere kolesteroolisisalduse suurenemine
		Vere kreatiinfosfokinaasi (CPK) sisalduse suurenemine
		Vere kaaliumisisalduse vähenemine
		Vere väikese tihedusega lipoproteiinide (LDL) sisalduse suurenemine
		Neutrofiilide sisalduse suurenemine
		PSA sisalduse suurenemine
		Kehakaalu vähenemine
		Leukotsüütide sisalduse suurenemine
		Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused
Aeg-ajalt	Korduv kirurgiline protseduur	
	Kontusioon	
	Protseduurijärgne uriinileke	
	Protseduuriaegne valu	
	Protseduurijärgne eritis	
	Kukkumine	

Järgmised nimetused täiendavad seotud sündmuste rühma, mis eelkõige kirjeldab meditsiinilist seisundit ja mitte üksiksündmust.

¹ Kuse-suguteede infektsioon (kusetee infektsioon, orhiit, epididümiit, tsüstiit).

² Anorektaalne ebamugavustunne (proktalgia, pärasoole tenesmid).

³ Pärasoole verejooks (päraku verejooks).

⁴ Hepatotoksilisus (verealaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, vere aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine).

⁵ Seljavalu (lülivaheketta protrusioon).

⁶ Düsuuria (kusepõievalu, kusepõiespasm, hüpertooneiline kusepõis, kusitispasm, kusetee valu).

⁷ Urineerimishäired (urineerimistung, pollakisuuria, noktuuria, uriinjoa nõrgenemine, uriini tilkumine).

⁸ Uriinipidamatus (tunginkontinents, inkontinents, stressinkontinents).

⁹ Lahklihapiirkonna valu (vaagnavalu).

¹⁰ Meeste seksuaalhäired (erektiioonihäire, ejakulatsiooni puudumine, düspareunia, ejakulatsioonihäire, hüospermia, valulik ejakulatsioon, retrograadne ejakulatsioon, seksuaalhäire, spermakoguse vähenemine).

- ¹¹ Suguelundite valu (sugutivalu, munandivalu, munandikoti valu, mitteinfektsioosne orhiit, seemnejuha põletik, suguelundite kontusioon).
- ¹² Eesnäärmevalu (prostatism, eesnäärme häired, eesnäärme fibroos).
- ¹³ Sugutiturse (balanopostiit).
- ¹⁴ Hüübimishäire (fibriini D-dimeeri sisalduse suurenemine, aPTT pikenemine, INR-i suurenemine).
- ¹⁵ Lahklihapiirkonna vigastus (protseduurijärgne verevalu, nekroos, lahklihapiirkonna hematoom, vaagna hematoom).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ereksioonihäired

Euroopa III faasi uuringus esinesid TOOKAD-VTP uuringurühmas ereksioonihäired 60 (30,5%) patsiendil ja ejakulatsiooni puudumine 16 (8,1%) patsiendil. 53 (26,9%) patsiendil esinesid ereksioonihäired kauem kui 6 kuud, sealhulgas ei olnud 34 (17,3%) patsiendil ereksioonihäire uuringu lõpuks lahenenud. Ainult ühepoolse VTP-protseduuri patsientide analüüsi järgi esines üle 6 kuu püsinud ereksioonihäire 33 (16,8%) patsiendil, sealhulgas ei olnud 17 (8,6%) patsiendil ereksioonihäire uuringu lõpuks lahenenud.

Kusepeetus

Euroopa III faasi uuringus esines kusepeetus 30 (15,2%) patsiendil. Mediaanaeg kusepeetuse tekkeni oli 3 päeva (1...417 päeva). Kusepeetuse mediaankestus oli 10 päeva (1...344 päeva).

Urogenitaaltrakti infektsioonid

Kõige sagedamad infektsioonid on orhiit, epididümiit ja kuseteede infektsioonid, sealhulgas tsüstiit. Euroopa III faasi uuringus esines TOOKAD-VTP uuringurühmas urogenitaaltrakti infektsioon 20 (10,2%) patsiendil. 5 (2,5%) patsiendil peeti infektsiooni raskeks. Mediaanaeg urogenitaaltrakti infektsiooni tekkeni oli 22,5 päeva (4...360 päeva). Urogenitaaltrakti infektsiooni mediaankestus oli 21 päeva (4...197 päeva).

Uriinipidamatus

Euroopa III faasi uuringus esines uriinipidamatus (sh inkontinents, stressinkontinents ja tunginkontinents) 25 (12,7%) patsiendil. Mediaanaeg uriinipidamatuse tekkeni oli 4 päeva (1...142 päeva). 18 patsiendil oli selle kõrvalnähu kestuse mediaan 63,5 päeva (1...360 päeva); uuringu lõpus püsis kõrvalnäht 7 patsiendil. Ainult 1 (0,5%) patsiendil oli raske (3. astme) uriinipidamatus. Neist patsientidest ei vajanud ükski inkontinentsi tõttu operatsiooni.

Lahklihapiirkonna vigastus, lahklihapiirkonna valu ja prostatiit

Euroopa III faasi kontrollrühmaga uuringus esines lahklihapiirkonna vigastus ja lahklihapiirkonna valu 46 (23,4%) patsiendil. Mõnel juhul oli lahklihapiirkonna valu ja anorektaalse ebamugavustunde tõttu vaja kasutada valuvaigisteid. Ühel patsiendil oli lahklihapiirkonna 3. astme valu, mis algas 35 nädalat pärast VTP-protseduuri ja kestis enne tagajärgedeta lahenumist ligikaudu 35 nädalat.

Euroopa III faasi kontrollrühmaga uuringus esines prostatiit 7 (3,6 %) patsiendil. Ühel patsiendil oli raskeks peetav 3. astme prostatiit, mis algas 4 päeva pärast VTP-protseduuri ja kestis enne tagajärgedeta lahenumist 31 päeva.

Kusiti stenoos

Euroopa III faasi keskse registreerimisuuringu tekkis mõõdukas või raske kusiti stenoos 2 (0,1%) patsiendil 5...6 kuu jooksul pärast protseduuri. Need patsiendid vajasisid kusiti laiendamist (vt lõik 4.4).

Täiendavad kõrvaltoimed eesnäärmevähi II faasi uuringutes ja müügiloa erandkorras andmisel

Prostataväline nekroos

Laseri ebaõige kalibreerimise tõttu tekkis kahel juhul liigne prostataväline nekroos, millel puudusid kliinilised tagajärjed. Optilise kiu vale asendi tõttu tekkis ühel juhul kusitiväline fistul (vt lõik 4.4).

Fototoksilisus

Ühel patsiendil, keda raviti ravimiga TOOKAD annuses 2 mg/kg, kirjeldati 3. astme isheemilist optilist neuropaatiat 33 päeva pärast VTP-protseduuri. See lahenes nägemisvälja väikese defektiga.

Eesnäärme abstsess

Ladina-Ameerikas tehtud uuringus teatati raske kõrvaltoimena ühepoolse VTP-protseduuri korral ühest raskest peetud eesnäärme abstsessi juhust. Juhtum lahenes 3 päeva jooksul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ravimi TOOKAD üleannustamise kohta on kliinilised andmed piiratud. Terveid uuritavaid on eksponeeritud annusteni kuni 15 mg dikaaliumpadeliporfiini kehakaalu kilogrammi kohta (mg/kg; vastab 13,73 mg/kg padeliporfiinile) ilma valgusaktiivsioonita ning 23 patsienti raviti 6 mg/kg dikaaliumpadeliporfiiniga (vastab 5,49 mg/kg padeliporfiinile) ilma oluliste ohutusprobleemideta. Siiski on võimalik fotosensibilisatsiooni pikenemine ja valgusega kokkupuute vältimise ettevaatusabinõude kasutamist peab jätkama veel 24 tundi (vt lõik 4.4).

Laservalguse üleannustamine võib suurendada soovimatu prostatavälise nekroosi riski (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: fotodünaamilises ja kiiritusravis kasutatavad sensibiliseerivad ained, ATC-kood: L01XD07

Toimemehhanism

Padeliporfiin jääb püsima veresoondonda. 753 nm lainepikkuse laservalgusega aktiveerimisel vallandab padeliporfiin patofüsioloogiliste sündmuste kaskaadi, mis paari päeva jooksul põhjustab paikse nekroosi tekke. Aktiveerimine tekitab valgustatava kasvaja veresoondonnas hapnikuradikaalid ($\bullet\text{OH}$, O_2^{\bullet}), mis paikset hüpoksiat tekitades indutseerivad lämmastikoksiidi ($\bullet\text{NO}$) radikaalide vabanemise. Sellega saavutatakse transitoorne arteriaalne vasodilatatsioon, mis vallandab vasokonstriktori endoteeliin-1 vabanemise. Hapnikuradikaalid kasutavad $\bullet\text{NO}$ radikaalid kiiresti ära, mis tekitab paralleelselt arteriaalse konstriksiooniga reaktiivseid lämmastikuühendeid (nt peroksünitriteid). Lisaks sellele arvatakse, et erütrotsüütide häiritud deformeeritavus soodustab erütrotsüütide agregatsiooni ja trombide teket arteriaalse verevarustuse (toitvad arterid) ja kasvaja mikrotsirkulatsiooni süsteemi piiril, põhjustades sulgust kasvaja veresoontes. Seda võimendab reaktiivsete lämmastikuühendite indutseeritud endoteelirakkude apoptoos ja membraani peroksüdeerumise kaudu iseenesest leviva kasvajarakkude nekroosiprotsessi käivitumine.

Farmakodünaamilised toimed

TOOKAD-VTP-protseduuriga ravitud paikse eesnäärmevähiga patsiente uuriti 7. päeval magnetresonantstomograafiaga (MRT). 7. päeval täheldati manustatud koguenegia ja nekroosi ruumala korrelatsiooni. LDI vastab valgustatud optilise kiu otste kumulatiivse pikkuse (cm) ja ravitava sihtsooni ruumala (ml) suhtele. Sihtsoon vastab positiivsete biopsiaproovidega saagarale. Selle ruumala mõõdetakse pärast eesnäärme piiride tähistamist ravi suunamise tarkvaraga. II faasi uuringus seostati ravitingimusi, mille LDI vastas väärtusele ≥ 1 , ühepoolse ravi korral 7. päeval sihtsooni nekroosi keskmise sagedusega $89\% \pm 20,75$. LDI ≥ 1 näis olevat seotud nekroosi suurema ruumalaga 7. päeva MRT-uuringus ja suurema patsientide protsendiga, kelle biopsiatulemused olid 6 kuu pärast negatiivsed, võrreldes LDI-väärtusega < 1 (vt lõik 4.2).

7. päeva MRT-uuringu eesnäärmenekroosi protsendi ja jälgimisperioodi negatiivse eesnäärmebiopsia tõenäosuse vahel puudus oluline korrelatsioon.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

III faasi uuring (PCM301)

Avatud ülesehitusega III faasi keskne registreerimisuurin (PCM301) toimus 10 Euroopa riigis ning selles randomiseeriti 413 patsienti kas TOOKAD-VTP-uuringurühma või aktiivse jälgimise uuringurühma.

Uuringusse kaasamise põhikriteerium oli väikese riskiga eesnäärmevähk ehk maksimaalselt Gleason 3 + 3 staadiumi eesnäärme adenokartsinoom, kaks või kolm vähi suhtes positiivset jämenõelabiopsia proovi ja vähi koetüki pikkus kuni 5 mm mis tahes jämenõelabiopsia proovis (ainult ühe positiivse jämenõelabiopsia proovi korral vähi koetüki pikkus vähemalt 3 mm), kliiniline staadium kuni T2a, PSA \leq 10 ng/ml, eesnäärme ruumala vähemalt 25 cm³ ja alla 70 cm³.

Peamine uuringust välja jätmise kriteerium oli mis tahes varasem või toimuv eesnäärmevähi ravi, mis tahes kirurgiline protseduur eesnäärme healoomulise hüpertroofia raviks, eeldatav elulemus alla 10 aasta ning meditsiinilised seisundid, mis välistavad üldanesteesia kasutamise.

VTP protseduur koosnes ravimi TOOKAD 4 mg/kg 10 minutit kestnud intravenoossest süstest, millele järgnes 22 minuti ja 15 sekundi pikkune valgustamine 753 nm laservalgusega (võimsus 200 J optilise kiu cm kohta), kasutades interstitsiaalseid optilisi kiude, mis olid eesnäärmesse sisestatud läbi lahkliha. Ühepoolse haiguse korral kasutati ainult ühe sagara paikset ravi. Kahepoolse haiguse korral (avastatuna uuringusse kaasamisel või jälgimisvisiidil) kasutati kahepoolset ravi kas üheaegselt või järjestikku. Järelekontrollil 12 kuud pärast ravi leitud vähi suhtes positiivseid sagaraid tohtis taasravidada.

Aktiivne jälgimine hõlmas PSA mitme absoluutväärtuse mõõtmist ja eesnäärmebiopsia võtmist ultraheli kontrolli all 12 ja 24 kuu pärast.

Uuringul oli TOOKAD-VTP ja aktiivse jälgimise võrdlemiseks kaks võrdset esmast tulemusnäitajat.

- A. Kindla vähi kadumise määr 24 kuu pärast tehtud histoloogilistes uuringutes.
- B. Ravi ebaõnnestumise määra erinevus, kui ravi ebaõnnestumine oli seotud haiguse täheldatud progressiooniga väikese riskiga eesnäärmevähist keskmise või suure riskiga eesnäärmevähiks. Mõõduka/suure riskiga eesnäärmevähk määratleti kui mis tahes alljärgnev seisund: > 3 vähi suhtes kindlalt positiivset jämenõelabiopsia proovi; Gleasoni primaarne või sekundaarne muster \geq 4; vähemalt 1 vähi koetüki pikkusega > 5 mm; PSA > 10 ng/ml kolmel järjestikusel mõõtmisel; T3 eesnäärmevähk; metastaas; eesnäärmevähiga seotud surm.

Kõigil patsientidel oli uuringu alguses Gleasoni skoor \leq 3 + 3.

Igas tabelis esitatakse ka näidustuse kriteeriumidele vastavate patsientide tulemused (väikese riskiga ühepoolse eesnäärmevähiga patsiendid, v.a väga väikese riskiga patsiendid).

Tabelis 2 esitatakse uuringu eelsed näitajad uuringurühmiti.

Tabel 2. PCM301 – Uuringueelsed näitajad uuringurühmiti ravikavatsuslikus (*intention-to-treat*, ITT) populatsioonis ja näidustuse kriteeriumidele vastavatel patsientidel

Omadus	ITT-populatsioon		Näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid	
	TOOKAD-VTP-uuringurühm N = 206	Aktiivse jälgimise rühm N = 207	TOOKAD--VTP-uuringurühm N = 80	Aktiivse jälgimise rühm N = 78
Vanus (a)				
Keskmine (standardhälve)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Vahemik: minimaalne, maksimaalne	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
> 75 a patsiente, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Ühepoolne haigus, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Kahepoolne haigus, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Ei kohaldata	Ei kohaldata
Kliinilised staadiumid				
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)
Positiivsete jämenõelabiopsia proovide koguarv				
Keskmine (standardhälve)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Vahemik: minimaalne, maksimaalne	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Eesnäärme hinnanguline ruumala (ml)				
Keskmine (standardhälve)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Vahemik: minimaalne, maksimaalne	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Keskmine (standardhälve)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Vahemik: minimaalne, maksimaalne	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

TOOKAD-VTP-rühma randomiseeritud 206 uuritavast ei saanud ravi eri põhjustel 10, nt uuringust kõrvaldamine, uuringust väljajätmise kriteeriumidele vastamine, ravirežiimi mittejärgimine ja muud meditsiinilised sündmused.

Tabelis 3 kirjeldatakse kaht võrdset esmast efektiivsuse tulemusnäitajat kogu eesnäärme kohta ja ravitud sagara kohta (ITT-populatsioon ja näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid).

Tabel 3. PCM301 – Kaks võrdset esmast efektiivsuse tulemusnäitajat – Kogu eesnääre ja ravitud sagar(ad)* – ITT-populatsioon ja näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid

Uuritavate arv	ITT-populatsioon		Näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid	
	TOOKAD-VTP- uuringurühm N = 206	Aktiivse jälgimise rühm N = 207	TOOKAD-VTP- uuringurühm N = 80	Aktiivse jälgimise rühm N = 78
A: Kindla vähi kadumise määr 24 kuu pärast tehtud histoloogilistes uuringutes				
Negatiivne biopsiatulemus, (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Negatiivne biopsiatulemus ravitud sagaras*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Biopsiatulemus puudub, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Uuritavad, kelle biopsiatulemuse puudumise põhjuseks oli radikaalne ravi, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Muud põhjused ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Positiivne biopsiatulemus, (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Positiivne biopsiatulemus ravitud sagaras*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 3,62 (2,50; 5,26); p < 0,001 ^b Riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 3,24 (2,41; 4,36); p < 0,001 ^c 60 patsiendist, kellele tehti radikaalne ravi, oli 5 patsiendil olemas 24. kuu biopsiatulemus. ^d Näited: uuringust kõrvaldamine, meditsiiniline põhjus, uuritava keeldumine ^e Riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 4,39 (2,18; 8,83); p < 0,001 ^f Riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 4,61 (2,60; 8,16); p < 0,001				
B. Ravi ebaõnnestumise määra erinevus, kui ravi ebaõnnestumine oli seotud haiguse täheldatud progressiooniga				
Haiguse progressiooniga uuritavate arv 24. kuul, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progressioon Gleasoni skooriks ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Ravitud sagaras haiguse progressiooniga uuritavate arv 24. kuul*, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Kohandatud riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 0,34 (0,24; 0,46); p ≤ 0,001 ^h Kohandatud riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 0,31 (0,20; 0,50); p ≤ 0,001 ⁱ Kohandatud riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 0,17 (0,12; 0,27); p ≤ 0,001 ^j Kohandatud riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 0,11 (0,05; 0,25); p ≤ 0,001				

* Aktiivse jälgimise rühmas määratleti ravitud sagar kui sagar, milles uuringu alguses esines haigus.

Teiseseks eesmärgiks oli määrata edasist eesnäärmevähi radikaalset ravi vajavate patsientide protsendi erinevus kahes uuringurühmas. TOOKAD-VTP-uuringurühma 58 haiguse progressiooniga patsiendist said ainult 11 patsienti radikaalset ravi, 18 patsiendile tehti teine VTP-protseduur ning 29 patsienti ei olnud uuringu lõpuks saanud täiendavat ravi. Aktiivse jälgimise uuringurühma haiguse progressiooniga 121 patsiendist said radikaalset ravi 54 patsienti ning 67 patsienti ei olnud uuringu lõpuks saanud mingit ravi. Aktiivse jälgimise uuringurühma patsientidele ei pakutud hilisemat VTP-

protseduuri. 24. kuu üldise talutavuse hindamisel arvestati eesnäärmesümptomite ja erektsioonihäirete korral ka pärast uuringusse kaasamist radikaalset ravi saanud patsiente.

Tabel 4. PCM301 – 24. kuuks radikaalset ravi saanud patsientide arv – ITT-populatsioon ja näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid

Omadus	ITT-populatsioon		Näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid	
	TOOKAD-VTP-uuringurühm N = 206	Aktiivse jälgimise rühm N = 207	TOOKAD-VTP-uuringurühm N = 80	Aktiivse jälgimise rühm N = 78
Radikaalset ravi alustanud uuritavate arv, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Radikaalset ravi pärast progressiooni alustanud uuritavate arv, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

TOOKAD-VTP-protseduuri mõju kuseteede haigustega seotud sümptomite skoorile (IPSS) ja erektsioonihäiretele (IIEF)

Nagu on näidatud tabelis 5, suurenes rahvusvaheline eesnäärmesümptomite skoor (*International Prostate Symptoms Score*, IPSS) 7 päeva pärast VTP-protseduuri mõõdukalt nii ITT-populatsioonis kui ka näidustuse kriteeriumidele vastavatel patsientidel. Need tulemused paranesid 3. kuuks, vähenesid algtasemele 6. kuuks ja täiendav paranemine toimus kuni 24. kuuni. Aktiivse jälgimise uuringurühmas vähenes IPSS-skoor aja jooksul veidi kuni 24. kuuni.

Tabel 5. PCM301 – Toime kuseteede haigustega seotud sümptomite skoorile (IPSS) – ITT-populatsioon ja näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid

	ITT-populatsioon				Näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid			
	TOOKAD-VTP-uuringurühm		Aktiivse jälgimise rühm		TOOKAD-VTP-uuringurühm		Aktiivse jälgimise rühm	
	n	Keskmine skoor	n	Keskmine skoor	n	Keskmine skoor	n	Keskmine skoor
Algväärtus	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
7. päev	180	14,8 (8,64)	Ei kohaldata		72	14,2 (8,89)	Ei kohaldata	
3. kuu	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
6. kuu	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
12. kuu	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
24. kuu*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*24. kuu skoorid hõlmasid patsiente, kes said radikaalset ravi.

Nagu on näidatud tabelis 6, esines uuringu PCM301 VTP uuringurühma ITT-populatsioonis ja näidustuse kriteeriumidele vastavate patsientide hulgas 15 küsimusega rahvusvahelises erektilise funktsiooni indeksis (*International Index of Erectile Function*, IIEF-15) erektilise funktsiooni alaskooride väljendunud vähenemine 7 päeva pärast VTP-protseduuri, millele järgnes skoori järkjärguline paranemine järgmistel kuudel kuni 24. kuuni.

Tabel 6. PCM301 – Toime erektilsele funktsioonile (IIEF) – ITT-populatsioon ja näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid

	ITT-populatsioon				Näidustuse kriteeriumidele vastavad patsiendid			
	TOOKAD-VTP-uuringurühm		Aktiivse jälgimise rühm		TOOKAD-VTP-uuringurühm		Aktiivse jälgimise rühm	
	n	Keskmine skoor	n	Keskmine skoor	n	Keskmine skoor	n	Keskmine skoor
Algväärtus	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
7. päev	165	11,5 (10,96)	Ei kohaldata		68	10,1 (10,82)	Ei kohaldata	
3. kuu	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
6. kuu	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
12. kuu	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
24. kuu*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

* 24. kuu skoorid hõlmasid patsiente, kes said radikaalset ravi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimi TOOKAD farmakokineetilisi omadusi uuriti 42 tervel mehel (ilma fotoaktivatsioonita) ja 70 paikse eesnäärmevähiga patsiendil (pärast fotoaktivatsiooni).

Jaotumine

Tervetel meestel oli dikaaliumpadeliporfiini 1,25...15 mg/kg annuse korral keskmine jaotusruumala 0,064...0,279 l/kg, mis näitab jaotumist ekstratsellulaarsesse vedelikku. Sarnast keskmist jaotusruumala täheldati paikse eesnäärmevähiga patsientidel, keda raviti 2 ja 4 mg/kg dikaaliumpadeliporfiini annusega (vastavalt 0,09...0,10 l/kg).

Dikaaliumpadeliporfiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%).

In vitro uuringud tõendavad, et on vähetõenäoline, et TOOKAD on OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 või BSEP maksa tagasihaarde transporterite substraat.

Biotransformatsioon

Inimese maksa mikrosoomides ja S9-fraktsioonides tehtud *in vitro* ainevahetusuuringutes täheldati padeliporfiini minimaalset metaboliseerumist. Nendes uuringutes ei täheldatud padeliporfiini metaboliite.

Radiomärgistatud padeliporfiiniga ei ole *in vitro* ega *in vivo* uuringuid tehtud. Seega ei ole täielikult võimalik välistada padeliporfiini teatud *in vivo* metabolismi olemasolu.

In vitro uuringud tõendavad, et TOOKAD tõenäoliselt ei ole CYP450 ensüümide inhibiitor.

In vitro uuringud tõendavad, et TOOKAD ei inhibeerii ühendeid P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP ega BSEP, kuid võib inhibeerida nii OATP1B1 kui ka OATP1B3 transportereid (vt lõik 4.5).

Eritumine

Dikaaliumpadeliporfiini kliirens tervetel meestel, keda raviti dikaaliumpadeliporfiini 1,25...15 mg/kg annusega, oli 0,0245...0,088 l/h/kg. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on 4 mg/kg dikaaliumpadeliporfiini annuse hinnanguline poolväärtusaeg 1,19 h ± 0,08. Sarnast keskmist kliirensi vahemikku täheldati paikse eesnäärmevähiga patsientidel, keda raviti 4 mg/kg ja 2 mg/kg dikaaliumpadeliporfiini annustega (vastavalt 0,04...0,06 l/h/kg). Padeliporfiini eritumine uriiniga oli tervetel inimuuritataval väga väike (< 0,2% annusest). Arvestades aine molekulmassi ja molekuli väga väikest eritumist uriiniga, eritub aine inimestel kõige tõenäolisemalt roojaga.

Eakad

Uuringutesse, milles tehti ka farmakokineetilisi mõõtmisi, kaasati väga vähe üle 75-aastasi patsiente, mistõttu ei ole teada, kas eakatel patsientidel esineb alla 75-aastaste patsientidega võrreldes erinevusi (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervetel meestel oli terapeutilist vahemikku hõlmavate 1,25...15 mg/kg dikaaliumpadeliporfiini annuste korral C_{\max} lineaarne.

Kaasmuutujate mõju farmakokineetilistele omadustele

Tervetel vabatahtlikel ja patsientidel uuriti vanuse, kehakaalu ja rassi toimet.

Populatsiooni farmakokineetilise uuringu tulemused tõendasid, et vanusel, rassist, tervises seisundil ja maksafunktsiooni näitajatel tõenäoliselt ei ole märkimisväärset ega bioloogiliselt olulist mõju ravimi TOOKAD farmakokineetikale.

Kuni 5 mg/kg dikaaliumpadeliporfiini annuste korral mõjutas patsientide kehamass (vahemikus 60...120 kg) ravimi TOOKAD farmakokineetilisi parameetreid vähe.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole tõendanud kahjulikku toimet inimesele.

In vitro genotoksilisuse uuringutes tuvastati väike võimalus, et padeliporfiin võib tekitada ultraviolettkiirgusega (UV) valgustamisel klastogeensust, mis korreleerub aine toimemehhanismiga (reaktiivsete hapnikuvormide teke).

Padeliporfiinil tõendati tsütotoksiline toime UVA-kiirguse juuresolekul (*in vitro*) ning ainet peetakse meriseal fototoksiliseks (*in vivo*).

Kartsinogeensuse ja reproduktiivtoksilisuse uuringuid ei ole padeliporfiiniga tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

5 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi TOOKAD kasutusaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus pärast ravimi viaalis 5% glükoosilahusega manustamiskõlblikuks muutmist on tõendatud 8 tunni jooksul temperatuuril 15 °C...25 °C ja temperatuuril 5 °C ± 3 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist – vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

TOOKAD 183 mg süstelahuse pulber

Merevaigukollane I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud kummist punnkorgiga ja kaetud alumiiniumümbrisega ning sinise eemaldatava plastkattega, mis sisaldab 183 mg padeliporfiini.

Pakendi suurus: 1 viaal

TOOKAD 366 mg süstelahuse pulber

Merevaigukollane I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud kummist punnkorgiga ja kaetud alumiiniumümbrisega ning valge eemaldatava plastkattega, mis sisaldab 366 mg padeliporfiini.

Pakendi suurus: 1 viaal

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamine peab toimuma hämaras ruumis.

Ravimi TOOKAD valmistamiseks lahustatakse süstelahuse pulber:

- TOOKAD 183 mg korral 20 ml 5% glükoosilahusega;
- TOOKAD 366 mg korral 40 ml 5% glükoosilahusega.

Seejärel peab viaali 2 minutit ettevaatlikult keerutama. 1 ml saadud lahust sisaldab 9,15 mg padeliporfiini. Viaal peab seisma 3 minutit püstasendis ilma edasise loksutamise ja liigutamiseta. Ravimi TOOKAD valgustundlikkuse tõttu peab viaali sisu tõmbama läbipaistmatusse süstlasse, mida peab hoidma 3 minutit püstasendis, et tagada vahu kadumine. Ravimpreparaadi patsiendile manustamiseks peab kasutama 0,22 µm süstefiltrit ja läbipaistmatuid voolikuid. Järgima peab standardseid süstalde käsitlemistehnikaid.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on tume. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1228/001
EU/1/17/1228/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**
Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**
Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed teostama vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne ravimi TOOKAD igas liikmesriigis turule toomist peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabedastusvahendid, jaotamise korra ja programmi kõik muud aspektid.

Teavitusprogramm on suunatud teadlikkuse tõstmisele ja teabe jagamisele padeliporfiini teatud oluliste tuvastatud riskide, sealhulgas valgusülitundlikkuse tunnuste ja sümptomite kohta, samuti anda teavet seda tüüpi eesnäärmevähi raviks olemasolevate terapeutiliste võimaluste (sh VTP koos ravimiga TOOKAD) kohta ja TOOKAD-VTP-protseduuri võimaliku kasulikkuse, riskide ja määramatuste kohta.

Müügiloa hoidja tagab, et kõikides liikmesriikides, kus ravim TOOKAD turule tuleb, on kõigile tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavasti ravimit TOOKAD määravad ja kasutavad, kättesaadavad või neid varustatakse järgmistele teabematerjalidega:

- patsienditeabe teatmik ja
- suunised arstile.

Ravimi TOOKAD patsienditeave peab sisaldama järgmisi põhikomponente.

- Teave seda tüüpi eesnäärmevähi olemasolevate ravivõimaluste kohta (sh VTP koos ravimiga TOOKAD)
- Teave TOOKAD-VTP võimaliku kasulikkuse, riskide ja määramatuste kohta, sealhulgas ravimi TOOKAD pikaajalise kasulikkuse määramatus; ravimi TOOKAD pikaajalise ohutuse määramatus ning mis tahes vajaliku edasise ravi, näiteks radikaalse prostatektoomia efektiivsuse/ohutuse teave
- Teave ravimi kõrvaltoimete ja nende esinemise tõenäosuse kohta, sealhulgas: erektsioonihäired, uriinipidamatus, kusepeetus/kusitiahend ja valgustundlikkus ning vajadus võtta 48 tunni jooksul meetmeid enda kaitsmise kohta valguse eest.

Suunised arstile peavad sisaldama järgmisi põhielemente.

- Patsiendi eesnäärmevähi ravivõimalused (sh VTP koos ravimiga TOOKAD) ja TOOKAD-VTP võimalik kasulikkus, riskid ja määramatused:
 - teade, et teave pikema perioodi kohta kui 2 aastat pärast TOOKAD-VTP-protseduuri on piiratud ja seega puuduvad praegu kättesaadavad andmed TOOKAD-VTP pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta;
 - teave, et mis tahes edasise vajaliku ravimeetodi, näiteks radikaalne prostatektoomia, efektiivsuse/ohutuse teave praegu puudub.
- Selgitus, mida VTP-protseduur hõlmab, sealhulgas ravimi TOOKAD fotosensibiliseerivast toimest tingitud vajadus võtta meetmed patsiendi kaitsmiseks valguse eest 48 tunni jooksul pärast protseduuri, ning patsiendile enne VTP-protseduuri antav ravimi TOOKAD patsiendi infolehe koopias.
- Selgitus patsiendil esinevate kõrvalnähtude ja nende esinemise tõenäosuse kohta.
- Selgitus protseduuri kohta ning ravimi TOOKAD asjakohased efektiivsus- ja ohutustulemused koos patsienditeabe teatmikus sisalduvate lihtsate joonistega.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: et edasi uurida ravimi TOOKAD pikaajalist efektiivsust ja mõju haiguse progresseerumisele, sealhulgas võimalikku mõju järgneva radikaalse ravi efektiivsusele väikese riskiga eesnäärmevähiga patsientidel, ning täiendavalt iseloomustada ravimi TOOKAD pikaajalist ohutust, peab müügiloa hoidja esitama III faasi randomiseeritud uuringu tulemused paikse eesnäärmevähiga patsientidel võrreldes aktiivse jälgimisega (7-aastase jälgimisperioodiga uuring koos põhjaliku biopsiauringuga) (PCM301 FU5).	Uuringu lõplike tulemuste esitamine: 31.12.2020
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: et edasi uurida ravimi TOOKAD pikaajalist efektiivsust ja mõju haiguse progresseerumisele, sealhulgas võimalikku mõju järgneva radikaalse ravi efektiivsusele väikese riskiga (v.a väga väikese riskiga) eesnäärmevähiga patsientidel, ning täiendavalt iseloomustada ravimi TOOKAD pikaajalist ohutust, peab müügiloa hoidja korraldama ja esitama pikaajalise jälgimise kohortuuringu tulemused patsientide kohta, kelle ühepoolset väikese riskiga eesnäärmevähi on ravitud TOOKAD-VTP-protseduuriga (CLIN1501 PCM401).	Uuringu lõplike tulemuste esitamine: 31.12.2025

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TOOKAD 183 mg süstelahuse pulber
padeliporfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 183 mg padeliporfiini (dikaaliumsoolana).
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 9,15 mg padeliporfiini.

3. ABIAINED

Abiaine: mannitool

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida viali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1228/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TOOKAD 183 mg süstelahuse pulber
padeliporfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 183 mg padeliporfiini (dikaaliumsoolana).
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 9,15 mg padeliporfiini.

3. ABIAINED

Abiaine: mannitool

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1228/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TOOKAD 366 mg süstelahuse pulber
padeliporfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 366 mg padeliporfiini (dikaaliumsoolana).
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 9,15 mg padeliporfiini.

3. ABIAINED

Abiaine: mannitool

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida viali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1228/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TOOKAD 366 mg süstelahuse pulber
padeliporfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 366 mg padeliporfiini (dikaaliumsoolana).
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 9,15 mg padeliporfiini.

3. ABIAINED

Abiaine: mannitool

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1228/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

TOOKAD 183 mg süstelahuse pulber TOOKAD 366 mg süstelahuse pulber padeliporfiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel korral uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on TOOKAD ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ravimi TOOKAD kasutamist
3. Kuidas ravimit TOOKAD kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit TOOKAD säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on TOOKAD ja milleks seda kasutatakse

TOOKAD on ravim, mis sisaldab padeliporfiini (kaaliumisoolana). Seda kasutatakse väikese riskiga ainult ühte sagarat haarava paikse eesnäärmevähi raviks, kasutades veresoonte fotodünaamilise ravi (*vascular-targeted photodynamic*, VTP) tehnikat. Ravi tehakse üldanesteesias (üldnarkoosis ehk unetaolises seisundis, kus patsient ei tunne valu ega ebamugavustunnet).

Optiliste kiudude eesnärves õigesse kohta paigaldamiseks kasutatakse õõnsaid nõelu. Pärast manustamist aktiveeritakse TOOKAD laservalgusega, mis suunatakse piki optilist kiudu vähkkasvajasse. Seejärel hävitab aktiveeritud ravim vähirakud.

2. Mida on vaja teada enne ravimi TOOKAD kasutamist

Ravimit TOOKAD ei tohi kasutada:

- Kui olete padeliporfiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teile on tehtud eesnäärme healoomulise hüpertroofia ravi protseduur, sealhulgas transuretraalne eesnäärmereseksioon (eesnäärme eemaldamine kusiti kaudu).
- Kui te saate või olete kunagi varem saanud eesnäärmevähi ravi.
- Kui teil on diagnoositud maksahaigus kolestaas.
- Kui teil on pärasoole põletikulise soolehaiguse ägenemine.
- Kui teile ei saa teha üldanesteesiat või invasiivseid protseduure.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravimit TOOKAD tohivad kasutada ainult meditsiinitöötajad, kellel on VTP-protseduuri tegemise väljaõpe.

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- Teil on pärast VTP-protseduuri mis tahes nahaärritus või nägemisprobleemid või silmärritus.

- Kui teil on probleeme erektsiooni saavutamise või säilitamisega.
- Kui tunnete VTP-protseduuri järel mis tahes ebatavalist valu.
- Kui teil on varem esinenud kusiti ahenemist või uriinijoa nõrgenemist.
- Kui teil esineb pärast VTP-protseduuri tahtmatu urineerimine.
- Kui teil on olnud aktiivne põletikuline soolehaigus või mis tahes muu seisund, mis võib suurendada pärasoole ja kusiti vahelise ebanormaalse ühenduse (rektouretraalse fistuli) tekke riski.
- Kui teil on hüübimishäired.
- Kui teil on neerutalitluse probleeme või kui järgite piiratud kaaliumisisaldusega dieeti.

Teave pikema kui 2-aastase perioodi kohta pärast VTP-protseduuri on praegu piiratud ja seega ei ole praegu andmeid, kas TOOKAD-VTP kasulikkus on pikaajaline.

Kui vajate edasist ravi, on praegu vähe andmeid selle kohta, kas TOOKAD-VTP halvendab teiste ravimeetodite (nt eesnäärme kirurgilise eemaldamise või kiiritusravi) efektiivsuse või ohutuse tulemusi.

Valgusülitundlikkus

Kui TOOKAD on vereringes, võib tugev valgus põhjustada nahareaktsioone ja ebamugavustunnet silmades.

48 tunni jooksul pärast protseduuri peate vältima otsest päikesekiirgust (sh läbi akna) ja viibimist mis tahes muus eredas valguses nii siseruumides kui ka väljas. Eredad valgusallikad on näiteks solaariumid, eredad arvutikuvarid (vt ettevaatusmeetmed allpool) ja meditsiinilised läbivaatuslambid.

Päikesekaitsekreemid ei kaitse seda tüüpi valguse eest (infrapunavalguse lähedane valgus), mis võib tekitada probleeme pärast protseduure.

Kui tunnete haiglas olles nahal või silmades ebamugavat tunnet, peate sellest rääkima arstile või meditsiiniõele, et nad hämardaksid ruumi ning kaitseksid teid hoolikalt tehis- ja loodusliku valguse eest.

Esimesed 12 tundi pärast VTP-protseduuri

Pärast protseduuri peate kandma kaitseprille ja viibima hämaras ruumis meditsiinilise järelevalve all vähemalt 6 tundi.

Teie raviarst otsustab, kas tohite haiglast lahkuda ravipäeva õhtul. Kui te ei ole üldnarkoosist täielikult taastunud, võib sõltuvalt teie seisundist olla vaja jääda ööseks haiglasse.

Peate olema hämara valgusega keskkonnas ning vältima naha ja silmade kokkupuudet päevavalgusega. Kasutage ainult lampe, mille suurim võimsus on 60 W (hõõglambid) või 6 W (LED-lambid) või 12 W (energiasäästlikud fluorestsentslambid). Võite vaadata telerit 2 m kauguselt ja 6 tunni pärast võite kasutada selliseid elektroonikaseadmeid nagu nutitelefoni, tahvelarvutit ja arvutit. Kui peate päevavalges hoonest väljuma, peate naha ja silmade kaitseks kandma kaitserõivaid ja tumedate klaasidega kaitseprille.

12...48 tundi pärast VTP-protseduuri

Tohite viibida õues valgel ajal, kuid ainult varjus või pilves ilmaga. Peate kandma tumedaid rõivaid ning olema ettevaatlik käte ja näo sattumisel otsesesse päikesekiirgusse.

48 tundi pärast protseduuri võite jätkata tavapärase tegevusega ja kokku puutuda otsese päikesekiirgusega.

Kliinilistes uuringutes ei ole ravimit TOOKAD saanud ükski patsient, kellel on olnud sellised valgusülitundlikud seisundid nagu porfüüria, varasem päikesesülitundlikkus või varasem fotosensitiivne dermatiit (valgustundlik nahapõletik). Ravimi TOOKAD lühike toimekestus tähendab, et suurema fototoksilisuse risk on oletatavasti väike, kui rangelt täidetakse ettevaatusabinõusid valgusega kokkupuute vältimise nõudeid.

Patsientidel, kes on saanud silmasisest anti-VEGF-ravi (uute veresoonte teket ennetavat ravi), võib olla täiendav silma valgusülitundlikkuse risk. Kui olete varem saanud anti-VEGF-ravi, peate 48 tundi pärast ravimi TOOKAD süstet kaitsma silmi valguse eest eriti hoolikalt. Ravimi TOOKAD kasutamise ajal ei soovitata kasutada süsteemseid VEGF-inhibiitoreid.

Teave valgusülitundlikkust tekitavate (fotosensibiliseerivate) ravimite kohta on ka lõigus „Muud ravimid ja TOOKAD“.

Erektsiooni saavutamise või säilitamise probleemid

Varsti pärast protseduuri võivad esineda teatud raskused erektsiooni saavutamisel või säilitamisel, mis võivad kesta üle 6 kuu.

Eesnäärme lähedaste kudede kahjustamise risk

Et valgust juhtivad optilised kiud paigaldatakse nii, et valgus jõuaks kogu eesnärmesagarani, on teatud kahjustuse teke võimalik ka mujal kui eesnärmes. Tavaliselt kahjustub ainult rasvkude eesnäärme ümber, mis ei ole tähtis, kuid kahjustada võivad saada ka muud lähedal paiknevad elundid, näiteks kusepõis ja pärasool. Tavaliselt saab seda vältida protseduuri hoolikalt planeerides, kuid kahjustuse tekkimisel on olemas risk ebanormaalse ühenduse tekkeks pärasoole ja kusepõie või naha vahel. Selline ühendus tekib väga harva.

Kusiti probleemid

Kui teil on varem esinenud kusiti ahenemist või uriinijoa nõrgenemist, võib ravi suurendada uriinijoa nõrgenemise ja kusepeetuse tekke riski.

Uriinipidamatus

Täheldatud on lühiajalist uriinipidamatust, mis võib tekkida kuseteede nakkuse tagajärjel või protseduurist tingitud kusitiärritusest põhjustatud urineerimistungi tõttu. See seisund paraneb ise või nakkuse raviga.

Aktiivne põletikuline soolehaigus

Kui teil on olnud aktiivne põletikuline soolehaigus või mis tahes muu seisund, mis võib suurendada pärasoole ja kusiti vahelise ebanormaalse ühenduse (rektouretraalse fistuli) tekke riski, tuleb ravi kasutada ainult pärast vajaduse hoolikat hindamist.

Hüübimishäire

Hüübimishäirega patsientidel võib tekkida laservalgust suunavate optiliste kiudude paigaldamiseks vajalike nõelte sisestamisel liigne verejooks. See võib põhjustada ka verevalumeid, verd uriinis ja/või paikset valu. Eeldatavasti ei takista hüübimishäire ravi efektiivsust, kuid enne VTP-protseduuri ja vahetult selle järel soovitatakse katkestada hüübimisvastaste ravimite kasutamine.

Teave antikoagulantide ja antiagregantide kohta on ka lõigus „Muud ravimid ja TOOKAD“.

Piiratud kaaliumisisaldusega dieedil olevad patsiendid

See ravim sisaldab kaaliumi. Üldiselt sisaldab ravimi TOOKAD annus kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg), mis tähendab, et ravim on praktiliselt kaaliumita. Üle 115 kg kehamassiga patsiendid saavad kaaliumi üle 1 mmol. Seda asjaolu tuleb arvestada vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel või piiratud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientidel, kelle jaoks peetakse seerumi kaaliumi sisalduse suurenemist kahjulikuks.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja TOOKAD

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimeid. Mõnel ravimil (eriti kõigil valgusülitundlikkust suurendavatel (fotosensibiliseerivatel) ravimitel või hüübimisvastastel ravimitel) võib olla koostoime ravimiga TOOKAD ja nende kasutamine tuleb enne ravimi TOOKAD kasutamist peatada. Võib-olla on vajalik teatud ravimeid mitte kasutada mitme päeva jooksul pärast VTP-protseduuri. Teie arst selgitab teile, mis ravimeid saab asendada (kui on asjakohane) ning millal tohib neid uuesti kasutada pärast VTP-protseduuri.

Arst võib soovitada järgmiste ravimite kasutamise ajutist peatamist.

Võimaliku valgusülitundlikkust tekitava (fotosensibiliseeriva) toimega ravimid

- Infektsioonide (nakkuste) raviks kasutatavad teatud antibiootikumid (tetratsükliinid, sulfoonamiidid, kinoloonid).
- Psühhiaatriliste seisundite raviks kasutatavad teatud ravimid (fenotiasiinid).
- 2. tüüpi diabeedi raviks kasutatavad teatud ravimid (vereglükoosi alandava toimega (hüpoglükeemilised) sulfoonamiidid).
- Kõrge vererõhu, tursete, südamepuudulikkuse või neerupuudulikkuse raviks kasutatavad teatud ravimid (tiasiiddiureetikumid).
- Seeninfektsioonide raviks kasutatav teatud ravim (griseofulviin).
- Südame rütmihäirete raviks kasutatav teatud ravim (amiodaroon).

Nende ravimite kasutamine tuleb katkestada vähemalt 10 päeva enne ravimiga TOOKAD toimuvat protseduuri ja veel vähemalt 3 päevaks pärast seda või asendada need ravimid ravimitega, mis ei suurenda valgusülitundlikkust. Kui ravi valgusülitundlikkust suurendava (fotosensibiliseeriva) ravimiga ei ole võimalik katkestada (nt amiodaroon), võib esineda valgusülitundlikkus, mistõttu võib teil olla vaja kaitsta end otsese päikesekiirguse eest pikema aja jooksul.

Antikoagulandid (hüübimist takistavad ravimid)

Nende ravimite (nt atsenokumarool, varfariin) kasutamise peab katkestama vähemalt 10 päeva enne VTP-protseduuri ravimiga TOOKAD.

Antiagregandid (vereliistakute kleepumist (trombotsüütide agregatsiooni) ja hüübimist takistavad ravimid)

Nende ravimite (nt atsetüülsalitsüülhappe) kasutamise peab katkestama vähemalt 10 päeva enne VTP-protseduuri ravimiga TOOKAD ning ravi tohib taasalustada vähemalt 3 päeva pärast protseduuri.

Teised ravimid, millel võib olla koostoimeid ravimiga TOOKAD

Selliste ravimite (nt repagliinid, atorvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin, bosentaan, gliburiid) kasutamist peab vältima ravimi TOOKAD manustamise päeval ja vähemalt 24 tundi pärast manustamist.

Raseduse vältimine

Teie, teie partner või mõlemad peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit, et ennetada partneri rasestumist 90 päeva jooksul pärast VTP-protseduuri. Pidage arstiga nõu, mis on sobivad rasestumisvastased meetodid ja kui kaua peate neid kasutama. Kui teie partner rasestub kolme kuu jooksul pärast teie ravi, teatage sellest kohe arstile.

Rasedus ja imetamine

TOOKAD ei ole näidustatud naiste raviks.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

TOOKAD ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Protseduur toimub siiski üldnarkoosis, mistõttu ei tohi te 24 tunni jooksul pärast üldnarkoosi täita keerukaid ülesandeid, näiteks juhtida autot ega töötada masinatega.

3. Kuidas ravimit TOOKAD kasutada

Ravimit TOOKAD tohib kasutada ainult haiglas. Ravimit TOOKAD tohivad kasutada ainult meditsiinitöötajad, kellel on VTP-protseduuri tegemise väljaõpe.

Annus

Ravimi TOOKAD soovitatav annus on 3,66 mg kehamassi kilogrammi kohta, süstituna ühekordse annusena veeni. Süste kestab 10 minutit.

Juhised tervishoiutöötajatele ravimi TOOKAD süstimiseks manustamiskõlblikuks muutmise kohta on lõigus „Ravimi TOOKAD süstelahuse manustamiskõlblikuks muutmise“.

Ravitakse ainult vähki sisaldavat sagarat. Täiendavate eesnäärme VTP-protseduuride tegemist ei soovitata.

VTP-protseduur

VTP-protseduurile eelneval päeval ja uuringu alguses tehakse ettevalmistusena pärasoole puhastamine. Nakkuse vältimiseks võib teie arst määrata teile antibiootikume ja alfa-blokaatoreid (urineerimisraskuste ennetamise ravimid). Enne VTP-protseduuri antakse teile üldanestetikumi, mis paneb teid magama. Laservalgust juhtivad optilised kiud sisestatakse õõnsate nõelte abil eesnäärmesse. TOOKAD aktiveeritakse kohe pärast süstimist, suunates valguse ühendatud laserseadme optiliste kiudude kaudu eesnäärmesse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Peale selle võivad tekitada täiendavaid kõrvaltoimeid protseduuri jaoks nõelte sisestamine eesnäärmesse ja põiekateetri paigaldamine.

Ravimi TOOKAD ja VTP-protseduuri kasutamisel võivad tekkida kõrvaltoimed.

Kui teil tekib ükskõik milline järgmine kõrvaltoime, **teatage sellest otsekohe arstile:**

- Kusepeetus (urineerimisvõimetus). Mõne päeva jooksul pärast VTP-protseduuri võib mõnikord tekkida urineerimisraskusi (nõrk uriinijuga kusiti ahenemise tõttu) või kusepeetust. Seetõttu võib olla vaja paigaldada kusepõide kateeter läbi suguti. Kateeter jääb uriini väljavoolu tagamiseks paigale mõneks päevaks kuni nädalaks.
- Pärast protseduuri võib tekkida palavik ning operatsioonipiirkonna valu ja turse. Need võivad viidata kuseteede, eesnäärme või suguelundite nakkusele. Sellisel juhul peate võtma ühendust arstiga, sest vaja võib olla vere- või uriinianalüüsi ja antibiootikumiravi. Tavaliselt on need nakkused kergesti ravitavad.

Lisaks eelnevalt loetletud kõrvaltoimetele võivad esineda ka muud kõrvaltoimed.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Urineerimisprobleemid või valu urineerimisel (sh valu või ebamugavustunne urineerimisel, kusepõievalu, pakiline urineerimisvajadus või vajadus urineerida sageli või öösi; tahtmatu urineerimine).
- Seksuaalprobleemid (sh probleemid erektsiooni saavutamisel või säilitamisel, ejakulatsiooni puudumine, libiido langus või valu suguühtel).
- Veri uriinis (hematuria).
- Lahklihapiirkonna vigastus, sealhulgas nahaalused verevalumid, verevalumid nõelte eesnäärmesse sisestamise kohtade lähedal, valu ja valulikkus.
- Valu ja ebamugavustunne suguelundite piirkonnas (munandi- või munandimanuste põletik, põletikust tingitud valu või eesnäärme fibroos).

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- Ebamugavustunne pära ja pärasoole piirkonnas (ebamugavustunne pära lähedal ja vahetult pära sees), hemorroidid (pära veenikomud), pära piirkonna valu.
- Sooleprobleemid (sh kõhulahtisus või episoodiline roojapidamatus).
- Üldine ja lihase-skeleti valu (lihase-/luuvalu, käe- ja jalalabade valu, seljavalu või liigesesisene verejooks).
- Hematospermia (vere esinemine spermas).
- Kõrge vererõhk.
- Vere lipiididesisalduse suurenemine, laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine, leukotsüütide (valgeliblede) sisalduse suurenemine, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine, kaaliumisisalduse vähenemine, prostata spetsiifilise antigeeni (PSA) sisalduse suurenemine.
- Nahareaktsioon, erüteem (nahapunetus), lööve, nahakuivus, kihelus, nahapigmenti kadumine.
- Vereanalüüsi ebanormaalsed hüübimisnäitajad.
- Ebamugavustunne kõhus.
- Väsimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100st)

- Peapööritus, kukkumine.
- Peavalu.
- Tundlikkushäired, sipelgate jooksmise tunne nahal või naha all.
- Silmaärritus, fotofoobia (valgustalumus).
- Pingutusdüsnoe (tugevalt raskendatud hingamine kehalise koormuse ajal või järel).
- Meeleoluhäired.
- Kehakaalu vähenemine.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ravimit TOOKAD säilitada

Teil ei ole vaja seda ravimit säilitada. Seda ravimit säilitab meditsiinitöötaja.

Alljärgnev teave on üksnes meditsiinitöötajale.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kaitsesildil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TOOKAD sisaldab

- Toimeaine on padeliporfiin.
Üks viaal ravimit TOOKAD 183 mg sisaldab 183 mg padeliporfiini (kaaliumisoolana).
Üks viaal ravimit TOOKAD 366 mg sisaldab 366 mg padeliporfiini (kaaliumisoolana).

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 9,15 mg padeliporfiini.

- Teine koostisosa on mannitool.

Kuidas TOOKAD välja näeb ja pakendi sisu

TOOKAD on tume pulber.

Üks ravimi TOOKAD 183 mg süstelahuse pulbri karp sisaldab ühte sinise kattega merevaigukollast klaasviaali.

Üks ravimi TOOKAD 366 mg süstelahuse pulbri karp sisaldab ühte valge kattega merevaigukollast klaasviaali.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ravimi TOOKAD süstelahuse pulbri manustamiskõlblikuks muutmine

Ravimi valgustundlikkuse tõttu peab lahuse valmistama hämaras ruumis.

1. Lahuse manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage:
 - TOOKAD 183 mg: pulbriga viaali **20 ml** 5% glükoosilahust;
 - TOOKAD 366 mg: pulbriga viaali **40 ml** 5% glükoosilahust.
2. Keerutage viaali 2 minutit ettevaatlikult. Saadud lahuse kontsentratsioon on 9,15 mg/ml.
3. Seejärel laske viaalil seista 3 minutit püstasendis ilma edasise loksutamise ja liigutamiseta.
4. Tõmmake viaali sisu läbipaistmatusse süstlasse.
5. Laske läbipaistmatul süstlal seista püstasendis 3 minutit, et vaht kaoks.
6. Pange süstlale 0,22 µm süstefilter.
7. Ühendage läbipaistmatu voolik filtriga.

Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus on tume.

Ravimi TOOKAD fotoaktiveerimine valgustamisega

TOOKAD aktiveeritakse paikselt kohe pärast süstimist, edastades 22 minuti ja 15 sekundi jooksul kokku energiat 200 J/cm, kasutades laservalgust lainepikkusega 753 nm läbi laserseadme interstitsiaalsete optiliste kiudude võimsusel 150 mW optilise kiu cm kohta.

Protseduuri alguses peab ravi suunamise tarkvaraga planeerima optilise kiu asendi. Protseduuri ajal valitakse optilised kiud ja paigaldatakse need lahkliha kaudu ultraheli kontrolli all eesnäärmesse, et sihtkoos saavutada valgustiheduse indeks (*light density index*, LDI) ≥ 1 .

Säilitustingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist viaalis 5% glükoosilahusega on TOOKAD keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 15 °C...25 °C ja 5 °C \pm 3 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.