

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOOKAD 183 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
TOOKAD 366 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

TOOKAD 183 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 183 mg padeliporfin (som dikalium).

TOOKAD 366 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 366 mg padeliporfin (som dikalium).

1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 9,15 mg padeliporfin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er et mørkt lyofilisat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TOOKAD er indisert som monoterapi til voksne pasienter med tidligere ubehandlet, unilateral lavrisiko-adenokarsinom i prostata med forventet levetid på ≥ 10 år og:

- klinisk stadium T1c eller T2a.
- Gleason-score ≤ 6 , basert på biopsimetoder med høy oppløsning.
- PSA ≤ 10 ng/ml.
- 3 positive biopsier med maksimalt 5 mm kreft i enhver biopsilengde ELLER 1–2 positive biopsier med ≥ 50 % kreftinfiltrasjon i enhver biopsilengde eller en PSA-tetthet $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

TOOKAD skal kun brukes på sykehus. Det skal kun brukes av personale som er opplært i prosedyren Vascular-Targeted Photodynamic Therapy (VTP).

Dosering

Den anbefalte dosen av TOOKAD er én enkeltdose på 3,66 mg/kg med padeliporfin.

TOOKAD administreres som en del av fokal VTP. VTP-prosedyren utføres under narkose etter rektal forberedelse. Profylaktisk antibiotika og alfablokkere kan foreskrives etter legens vurdering.

Ny behandling av samme lapp eller sekvensiell behandling av lappen på motsatt side av prostata anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Eksponering for padeliporfin er forventet å øke og/eller forlenges hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det kan ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger. TOOKAD skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

TOOKAD er kontraindisert hos pasienter som har blitt diagnostisert med kolestase (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er minimal utskillelse av TOOKAD i nyrene, så ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Dette legemidlet inneholder kalium. Det skal tas hensyn til dette (se pkt. 4.4).

Eldre

Det er ikke nødvendig med spesifikk dosejustering i denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke TOOKAD i den pediatrike populasjonen for behandling av lav-risiko lokalisert prostatakrefte.

Administrasjonsmåte

TOOKAD er til intravenøs bruk. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av TOOKAD før administrering, se pkt. 6.6.

Belysning for lysaktivering av TOOKAD

Oppløsningen administreres via intravenøs injeksjon over 10 minutter. Prostata belyses omgående i 22 minutter og 15 sekunder med laserlys på 753 nm, som leveres via interstitielle optiske fibrer fra en laserenhet med effekt på 150 mW/cm fiber og energi på 200 J/cm.

Planlegging av plasseringen av de optiske fibrene, skal utføres ved prosedyrens begynnelse ved bruk av den behandlingsstyrende programvaren. Under prosedyren blir antallet av og lengden på de optiske fibrene valgt basert på prostataens form og størrelse. De optiske fibrene plasseres transperinealt inn i prostatakjertelen ved bruk av ultralydstyring for å oppnå en LDI (Light Density Index)-verdi ≥ 1 i målvevet. Behandlingen skal ikke utføres hos pasienter der en LDI ≥ 1 ikke er mulig (se pkt. 5.1).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alle tidligere prostatisk kirurgiske inngrep der det interne sfinkteret i urinrøret kan ha blitt skadet, inkludert trans-uretral reseksjon av prostata (TUR-P) ved benign prostatahypertrofi.

Gjeldende eller tidligere behandling for prostatakrefte.

Pasienter som har blitt diagnostisert med kolestase.

Aktuell forverring av rektal inflammatorisk tarmsykdom (se pkt. 4.4).

Enhver medisinsk tilstand som utelukker administrasjon av narkose eller invasive prosedyrer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lokalisering av tumor

Før behandling må tumor stedfestes nøyaktig og bekreftes å være unilateral ved bruk av biopsimetoder med høy oppløsning basert på gjeldende beste praksis: som flerparametriske MRI-baserte strategier eller anbefalte biopsiproedyrer.

Samtidig behandling av begge prostatalapper var forbundet med dårligere utfall i kliniske utprøvnings og skal ikke utføres.

Et utilstrekkelig antall pasienter gjennomgikk ny behandling av den ipsilaterale lapp eller sekvensiell behandling av den kontralaterale lapp for å kunne bedømme effekt og sikkerhet for en gjentatt TOOKAD-VTP-prosedyre.

Oppfølging etter TOOKAD-VTP

Det er begrensede biopsidata ut over 2 år etter TOOKAD-behandling, så langtids effekten har ikke blitt fastslått. Det har blitt konstatert resttumor ved oppfølgende biopsi av den behandlede lappen ved 12 og 24 måneder, vanligvis utenfor det behandlede volumet, men noen ganger innenfor nekroseområdet.

Det er begrensede data på langsiktige utfall og mulige konsekvenser for lokal arrdannelse etter TOOKAD ved sykdomsprogresjon.

For øyeblikket er TOOKAD-VTP vist å utsette behovet for radikal behandling og assosiert toksisitet. Lengre oppfølging er nødvendig for å bestemme om TOOKAD-VTP vil være kurativ hos en andel pasienter.

Etter TOOKAD VTP bør pasienter gjennomgå en digital rektal eksplorasjon (DRE) og få serum-PSA overvåket, inkludert en evaluering av PSA-dynamikk (PSA-fordoblingstid og PSA-hastighet). PSA bør testes hver 3. måned i de første to årene etter VTP og deretter hver 6. måned for å evaluere PSA-dynamikk (PSA-fordoblingstid (DT), PSA-hastighet). Digital rektal eksplorasjon (DRE) er anbefalt minst én gang i året, og oftere hvis det er klinisk berettiget. Rutinemessig biopsi er anbefalt ved 2–4 år og 7 år etter VTP, med tilleggsbiopsier basert på klinisk/PSA-vurdering. mpMRI kan brukes til å støtte beslutningstaking, men ikke til å erstatte en biopsi på nåværende tidspunkt. Ved positive biopsier bør pasienter som overskrider terskelen for sykdom med lav risiko (dvs. har GS > 6, > 3 positive biopsier eller enhver karsinom > 5 mm i en biopsilengde) motta en behandlingsanbefaling for radikal behandling.

Radikal behandling etter VTP-prosedyre

Sikkerheten og effekten av etterfølgende radikal behandling (kirurgi eller strålebehandling) er usikker. Det er begrenset informasjon tilgjengelig med hensyn til sikkerheten og effekten av radikal prostatektomi etter TOOKAD-VTP. I små kirurgiske serier har T3-tumorer, positive marginer, og impotens blitt rapportert. I løpet av de 24 månedene for den pivotale europeiske fase 3-studien, var det ingen pasienter som gjennomgikk radikal strålebehandling etter TOOKAD-VTP.

Fotosensibilisering

Det er risiko for fotosensibilisering av hud og øyne ved eksponering for lys etter TOOKAD-VTP.

Det er viktig at alle pasienter følger forholdsreglene for lyseksponering nedenfor i 48 timer etter prosedyren, for å minimere risikoen for hud- og synsskader.

Pasienter skal unngå eksponering for direkte sollys (inkludert gjennom vinduer) og alle sterke lyskilder, både inne og ute. Dette omfatter solsenger, skarpe dataskjermer og medisinske undersøkelseslys, som oftalmoskop, otoskop og endoskopiutstyr, i 48 timer etter VTP-prosedyren.

Solkremer beskytter ikke mot nær infrarødt lys og gir derfor ikke tilstrekkelig beskyttelse.

Hvis pasienten rapporterer ubehag på hud og øyne i løpet av sykehusoppholdet, reduser lysnivået og ta i bruk ekstra tiltak for å beskytte pasienten mot kunstig og naturlig lys.

Første 12 timer etter VTP prosedyre

Pasienten skal bruke vernebriller og holdes under legeoppsyn i minst 6 timer i et rom med dempet belysning.

Pasienten kan utskrives om kvelden samme dag etter legens bedømmelse.

Pasienten må oppholde seg i omgivelser med dempet belysning uten at hud og øyne utsettes for dagslys. Pasienten må kun bruke glødelamper med maksimal effekt på 60 watt eller tilsvarende (dvs. 6 watt for LED-lys, 12 watt for fluorescerende lavenergily).

Pasienten kan se på TV fra en avstand av 2 meter og bruke elektronisk utstyr som smarttelefoner, nettbrett og datamaskiner etter 6 timer. Hvis pasienten må gå utendørs i dagslys, skal han bruke beskyttende klesplagg og vernebriller for å skjerme hud og øyne.

12-48 timer etter VTP prosedyre

Pasienten kan gå ut i dagslys, men kun i skyggebelagte områder eller når det er overskyet. Han skal bruke mørke klær og være forsiktig når han utsetter hender og ansikt for sollys.

Pasienten kan vende tilbake til normale aktiviteter og tåler direkte sollys 48 timer etter prosedyren.

Ingen pasienter med lysfølsom dermatitt, hudsykdommer som porfyri eller tidligere tendens til følsomhet for sollys, har mottatt TOOKAD i kliniske studier. Den kortvarige virkningen av TOOKAD betyr at risikoen for forsterket fototoksisitet er forventet å være lav forutsatt at disse pasientene nøye følger forholdsreglene i forbindelse med lyseksposering.

Det kan være forsterket risiko for fotosensibilisering av øyet hos pasienter som har mottatt intraokulær anti-VEGF-behandling. Pasienter som tidligere har mottatt VEGF-behandling skal være spesielt nøye med å beskytte øynene mot lys i 48 timer etter TOOKAD-injeksjonen. Samtidig bruk av systemiske VEGF-hemmere er ikke anbefalt med TOOKAD.

Se pkt. 4.5 vedrørende interaksjoner med fotosensibiliserende legemidler.

Erekttil dysfunksjon

Erekttil dysfunksjon kan forekomme selv om radikal prostatektomi unngås.

En viss grad av erekttil dysfunksjon er mulig raskt etter prosedyren og kan vare i mer enn 6 måneder (se pkt. 4.8).

Ekstraprostatisk nekrose

Det kan være ekstraprostatisk nekrose i periprostatisk fett som ikke er forbundet med kliniske symptomer.

Stor ekstraprostatisk nekrose oppsto som et resultat av uriktig kalibrering av laseren eller uriktig plassering av lysfibrene (se pkt. 4.8). Som følge av dette er det potensiell risiko for skade på tilgrensende strukturer som urinblære og/eller rektum, og utvikling av en rekto-uretral eller ekstern fistel. Det er oppstått urinveisfistel i ett tilfelle på grunn av uriktig plassering av fibre.

Kalibrer utstyret nøye og bruk den behandlingsstyrende programvaren for å redusere risikoen for klinisk signifikant ekstraprostatisk nekrose.

Urinretensjon/urinrørstriktur

Pasienter med tidligere urinrørstriktur eller problemer med urinstrømmen, kan ha økt risiko for dårlig urinstrøm eller urinretensjon etter TOOKAD-VTP-prosedyren. Urinretensjon like etter prosedyren har vært forbundet med forbigående prostatisk ødem og generelt har det kun vært nødvendig med kortvarig ny kateterisering.

Dårlig urinstrøm på grunn av urinrørstriktur utviklet seg noen måneder etter prosedyren. I visse tilfeller tydet den bulbære beliggenheten på at stenosen var forårsaket av urinkateterisering. I andre tilfeller kan urinrørstenose ha vært en sen konsekvens av TOOKAD-VTP-indusert nekrose.

Selv om de var ekskludert fra de kliniske utprøvingene, er det en potensiell risiko for at stenosen forverres etter TOOKAD-VTP-prosedyren hos pasienter som allerede har stenose (se pkt. 4.8).

Urininkontinens

Risikoen for skade på lukkemuskelen kan minimeres ved nøye planlegging av plasseringen av fibrene ved bruk av den behandlingsstyrende programvaren. Det ble observert alvorlig langsiktig urininkontinens hos en pasient som tidligere hadde gjennomgått transuretral prostatektomi (TUR-P). Denne hendelsen var ikke antatt å skyldes en uriktig prosedyre, men allerede eksisterende skade på det interne uretrale sfinkter fra TUR-P. TOOKAD-VTP-prosedyren er kontraindisert hos pasienter med eventuell tidligere prostatisk intervensjon der det interne urinsfinkter allerede kan ha blitt skadet, inkludert transuretral reseksjon av prostata (TUR-P) for benign prostatahypertrofi (se pkt. 4.3).

Inflammatorisk tarmsykdom

TOOKAD-VTP skal kun administreres etter nøye klinisk vurdering hos pasienter med tidligere aktiv rektal inflammatorisk tarmsykdom eller enhver tilstand som kan øke risikoen for rekto-uretral fisteldannelse (se pkt. 4.3).

Bruk hos pasienter med unormal blodlevring

Pasienter med unormal blodlevring kan utvikle kraftige blødninger på grunn av innsetting av nålene nødvendig for plassering av lysfibrene. Dette kan forårsake blåmerker, hematuri og/eller lokale smerter. Det er ikke forventet at forsinket koagulering vil redusere effektiviteten av TOOKAD-VTP-behandlingen, men det anbefales at legemidler som påvirker koagulering stanses før og i den umiddelbare perioden etter VTP-prosedyren (se pkt. 4.5).

Bruk hos pasienter på en kontrollert kaliumdiett

Dette legemidlet inneholder kalium, og generelt vil dosen (3,66 mg/kg) være lavere enn 1 mmol (39 mg) dvs. så godt som 'kaliumfritt'. Dette vil imidlertid overskrides hos pasienter som er tyngre enn 115 kg. Dette må tas i betraktning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som er på en kontrollert kaliumdiett, der en økning av serumkalium kan anses å være skadelig (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

OATP1B1- og OATP1B3-transportører

In vitro-studier antyder at det er usannsynlig at behandlingkonsentrasjoner av TOOKAD vil hemme cytokrom P450-enzymet, men at de kan hemme OATP1B1- og OATP1B3-transportører (se pkt. 5.2).

Omfanget av denne interaksjonen har ikke blitt klinisk undersøkt, men en forbigående økning i plasmakonsentrasjonen for samtidig administrerte substrater av OATP1B1 og OATP1B3 kan ikke utelukkes. Bruk av legemidler som er substrater av OATP1B1 eller OATP1B3 (repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glyburid) der konsentrasjonsavhengige alvorlige bivirkninger har oppstått ved bruk, skal unngås på dagen for TOOKAD-infusjonen og i minst 24 timer etter administrering. Samtidig administrering bør utføres med forsiktighet og nøye overvåking anbefales.

Fotosensibiliserende midler

Legemidler som har potensiell fotosensibiliserende virkning (som tetrasykliner, sulfonamider, kinoloner, fenotiaziner, sulfonylurea (hypoglykemiske stoffer), tiaziddiuretika, griseofulvin eller amiodaron) skal stanses minst 10 dager før TOOKAD-prosedyren og minst 3 dager etter prosedyren eller erstattes av annen behandling uten fotosensibiliserende egenskaper. Hvis det ikke er mulig å stoppe et fotosensibiliserende legemiddel (som amiodaron), skal pasienten opplyses om at det kan oppstå økt følsomhet for sollys og at det kan bli nødvendig å beskytte seg mot direkte lyseksponering i en lengre periode (se pkt. 4.2).

Antikoagulasjonsmidler og platehemmere

Antikoagulasjonsmidler og midler som reduserer aggregering av blodplater (f.eks. acetylsalisylsyre) skal stanses minst 10 dager før prosedyren med TOOKAD. Legemidler som forhindrer eller reduserer aggregering av blodplater skal ikke startes før minst 3 dager etter prosedyren.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjonsmidler

Hvis pasienten er seksuelt aktiv med kvinner som kan bli gravide, skal han og/eller hans partner bruke et effektivt prevensjonsmiddel for å unngå graviditet i løpet av en periode på 90 dager etter VTP-prosedyren.

Graviditet og amming

TOOKAD er ikke indisert til behandling av kvinner.

Fertilitet

Padeliporfin har ikke blitt testet for reproduksjonstoksisitet og fertilitet.

Men, alle stadier av spermatogenesisen har blitt observert hos dyr. Det ble også registret minimal seminiferøs epitelial degenerasjon med vakuoledannelse hos en hann som ble gitt høy dose. Alle disse endringene ble antatt å være tilfeldige og sannsynligvis tilknyttet den intravenøse administrasjonsprosedyren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TOOKAD har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden prosedyren omfatter narkose, skal ikke pasienten utføre kompliserte oppgaver som bilkjøring eller bruke maskiner før 24 timer etter at narkosen er satt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier for fase 2 og fase 3 var sykdommer i urinveiene eller reproduksjonssystemet: dysuri (25,1 %), erektil dysfunksjon (21,1 %), hematuri (19,6 %), perineal smerte/hematom (15,3 %), urinretensjon (13,3 %), hyppig vannlating (9,0 %), pollakuri (hyppig vannlatingstrang) (7,3 %), urinveisinfeksjon (5,5 %), inkontinens (5,3 %) og ejakulasjonssvikt (5,0 %).

Uspesifiserte bivirkninger antakelig tilknyttet narkosen ble også observert: forbigående global amnesi, bradykardi, sinusarytmi, atrieflimmer, hypotensjon, bronkospasme, faryngal inflammasjon, tette luftveier, kvalme, brekninger, forstoppelse, pyreksi, prosedyremessig hypotensjon. Noen tilfeller av hepatotoksisitet (1,5 %), som høye transaminaser ble også rapportert. Alle var av mild grad.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger er oppført nedenfor i tabell 1, etter organklasse og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger oppført etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 1: Sammendrag av bivirkninger antatt relatert til TOOKAD og/eller studieutstyret og/eller studieprosedyren i den sammenslåtte sikkerhetsanalysen (N=398)

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjon i urogenitalsystemet ¹
	Mindre vanlige	Prostatisk abscess
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Redusert libido
		Affektiv lidelse
		Enkoprese
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hodepine
		Svimmelhet
		Isjias
		Sanseforstyrrelser
		Formikasjon
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Irriterte øyne
		Fotofobi
Karsykdommer	Vanlige	Hematom
		Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné ved anstrengelse
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Hemoroider
		Anorektalt ubehag ²
		Abdominale smerter
		Rektale blødninger ³
	Mindre vanlige	Abdominalt ubehag
		Unormal avføring
Diare		
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatotoksisitet ⁴
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Ekkymose
	Mindre vanlige	Utslett
		Erytem
		Tørr hud
		Pruritus
		Avpigmentering av huden
		Hudreaksjoner
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ryggsmerter ⁵
	Mindre vanlige	Smerter i lysken
		Muskelblødninger
		Hemartrose
		Muskel- og skjelettsmerter
		Smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Urinretensjon
		Hematuri
		Dysuri ⁶
		Vannlatingssykdommer ⁷
	Vanlige	Uretral stenose
		Urininkontinens ⁸
	Mindre vanlige	Ureterisk blødning
		Uretral blødning
		Urinveissykdommer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Perineale smerter ⁹
		Seksuell dysfunksjon hos menn ¹⁰

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
	Vanlige	Prostatitt
		Genitale smerter ¹¹
		Prostatiske smerter ¹²
		Hemospermi
	Mindre vanlige	Genitale blødninger
		Hoven penis ¹³
		Prostatiske blødninger
		Hovne testikler
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue
	Mindre vanlige	Asteni
		Smerte på kateterstedet
		Svikt på laserutstyr
		Blåmerker på infusjonsstedet
		Nodul
		Smerter
Erytmi på applikasjonsstedet		
Undersøkelser	Vanlige	Unormal koagulering ¹⁴
	Mindre vanlige	Økt laktatdehydrogenase i blod
		Økt triglyserid i blod
		Økt gammaglutamyltransferase
		Økt kolesterol i blod
		Økt kreatinfosfokinase i blod
		Økt kalium i blod
		Økt LDL (lavdensitetlipoprotein
		Økt nøytrofiltall
		Økt PSA
		Vekttap
		Økt antall hvite blodceller
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Perineal skade ¹⁵
	Mindre vanlige	Gjentatt kirurgisk prosedyre
		Kontusjon
		Urinlekkasje etter prosedyre
		Prosedyremessig smerte
		Utfloed etter prosedyre
Fall		

De følgende termene gjelder en gruppe relaterte hendelser som beskriver en medisinsk tilstand, i stedet for en enkelthendelse.

¹ Genito-urinveisinfeksjon (urinveisinfeksjon, orkitt, epididymitt, cystitt).

² Anorektalt ubehag (proktalgi, rektal tenesmi).

³ Rektal blødning (anal blødning).

⁴ Hepatotoksisitet (økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase).

⁵ Rygg smerter (intervertebral skiveprotrusjon).

⁶ Dysuri (urinblæresmerte, urinblærespasmer, hypertenisk blære, uretral spasme, smerter i urinveiene).

⁷ Miksjonslidelser (miksjonstrang, pollakiuri, nokturi, redusert urinstrøm, urinhesitasjon).

⁸ Urininkontinens (urinlekkasje, inkontinens, stress-urininkontinens).

⁹ Perineal smerte (pelvissmerte).

¹⁰ Seksuell dysfunksjon hos menn (erektile dysfunksjon, ejakulasjonssvikt, dyspareuni, ejakulasjonssykdom, hypospermi, smertefull ejakulasjon, retrograd ejakulasjon, seksuell dysfunksjon, redusert sædvolum).

¹¹ Genital smerte (penil smerte, testikkelsmerte, skrotal smerte, ikke-infektiv orkitt, sædlederinflammasjon, genital kontusjon).

¹² Prostatiske smerter (prostatisme, prostatisk sykdom, prostatisk fibrose).

- ¹³ Hoven penis (balanopostitt).
¹⁴ Unormal koagulering (økt fibrin D-dimer, forlenget aPTT, økt INR).
¹⁵ Perineal skade (hematom etter prosedyre, nekrose, perineale hematome, hematome i pelvis).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Erektile dysfunksjoner

I den europeiske fase III-studien opplevde 60 (30,5 %) av pasientene i TOOKAD-VTP-armen erektil dysfunksjon og 16 (8,1 %) opplevde ejakulasjonssvikt. 53 (26,9 %) av pasientene opplevde erektil dysfunksjon i mer enn 6 måneder, inkludert 34 (17,3 %) pasienter som fremdeles hadde erektil dysfunksjon ved slutten av studien. Når analysen var begrenset til pasienter som gjennomgikk unilateral VTP, opplevde 33 (16,8 %) av pasientene erektil dysfunksjon i mer enn 6 måneder, inkludert 17 (8,6 %) pasienter som fremdeles hadde erektil dysfunksjon ved slutten av studien.

Urineretensjon

I den europeiske fase III-studien opplevde 30 (15,2 %) av pasientene urineretensjon. Median tid til urineretensjon begynte var 3 dager (1-417). Median varighet var 10 dager (1-344).

Infeksjoner i genito-urinveiene

De vanligste infeksjonene er orkitt, epidymitt og urinveisinfeksjoner, inkludert cystitt. I den europeiske fase III-studien opplevde 20 (10,2 %) av pasientene i TOOKAD-VTP-armen genito-urinveisinfeksjon. Hos 5 (2,5 %) av pasientene var infeksjonen ansett å være alvorlig. Median tid til utbrudd av genito-urinveisinfeksjoner var 22,5 dager (4-360). Median varighet var 21 dager (4-197).

Urininkontinens

I den europeiske fase III-studien opplevde 25 (12,7 %) av pasientene urininkontinens (inkludert inkontinens, stress-urininkontinens og urinlekkasje). Median tid til utbrudd av urininkontinens var 4 dager (1-142). Hos 18 pasienter gikk bivirkningene over innen en median periode på 63,5 dager (1-360), og bivirkningene var fortsatt til stede ved slutten av studien for 7 pasienter. Kun 1 (0,5 %) av pasientene hadde alvorlig (grad 3) av urininkontinens. Ingen av disse pasientene trengte operasjon for inkontinens.

Perineal skade, perineal smerte og prostatitt

Perineal skade og perineal smerte oppsto hos 46 (23,4 %) pasienter i den kontrollerte europeiske fase 3-studien. I noen tilfeller var det nødvendig med smertestillende midler mot perineal smerte og anorektalt ubehag. Én pasient hadde grad 3 perineal smerte som startet 35 uker etter VTP-prosedyren, og varte i ca. 35 uker før den gikk over uten følgesykdommer.

Prostatitt forekom hos 7 (3,6 %) pasienter i den kontrollerte, europeiske fase III-studien. Én pasient hadde grad 3 prostatitt, ansett som alvorlig, som startet 4 dager etter VTP-prosedyren, og varte i 31 dager før den gikk over uten følgesykdommer.

Uretral stenose

I den sentrale europeiske fase III-studien utviklet 2 (1,0 %) av pasientene moderat eller alvorlig uretral stenose 5 til 6 måneder etter prosedyren. Det krevde uretral dilatasjon (se pkt. 4.4).

Ytterligere bivirkninger i fase II-studier av prostatakreft og spesiell autorisasjon

Ekstraprostatisk nekrose

Det oppsto to tilfeller av stor ekstraprostatisk nekrose grunnet uriktig laserkalibrering uten kliniske følgesykdommer. Det oppsto ett tilfelle av ekstern uretral fistel grunnet feilplassering av fibre (se pkt. 4.4).

Fototoksitet

Hos en pasient behandlet med 2 mg/kg TOOKAD, ble det rapportert et tilfelle av grad 3 iskemisk optisk nevropati 33 dager etter VTP-prosedyren. Dette førte til en liten skade på synsfeltet.

Prostataabscess

Én alvorlig bivirkning med prostataabscess ble rapportert i studien utført i Latin-Amerika hos en pasient med en unilateral VTP-prosedyre. Tilfellet opphørte innen tre dager.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes begrenset klinisk informasjon vedrørende overdose ved bruk av TOOKAD. Friske forsøkspersoner har blitt eksponert for doser med inntil 15 mg/kg padeliporfindikalium (tilsvarer 13,73 mg/kg padeliporfin) uten lysaktivering og 23 pasienter har blitt behandlet med 6 mg/kg padeliporfindikalium (tilsvarer 5,49 mg/kg padeliporfin) uten signifikante sikkerhetsproblemer. Forlenget fotosensibilisering er imidlertid mulig og forholdsregler mot lyseksponering skal opprettholdes i ytterligere 24 timer (se pkt. 4.4).

En overdose av laserlys kan øke risikoen for uønsket ekstraprostatisk nekrose (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sensitiviserende midler til fotodynamisk terapi/strålingsterapi, ATC-kode: L01X D07

Virkningsmekanisme

Padeliporfin bevares i det vaskulære system. Når padeliporfin aktiveres ved en laserbølglengde på 753 nm, utløses en kaskade av patofysiologiske hendelser som fører til fokal nekrose innen få dager.

Aktivering innenfor den belyste tumorvaskulaturen gjør at det dannes oksygenradikaler ($\bullet\text{OH}$, O_2^{\bullet}) som forårsaker lokal hypoksia som igjen induserer utslipp av nitrogenoksid ($\bullet\text{NO}$)-radikaler. Dette fører til forbigående arteriell vasodilatasjon, som utløser utslipp av vasokonstriktoren endotelin-1. Rask konsumpsjon av $\bullet\text{NO}$ -radikaler via oksygenradikaler, fører til dannelselse av reaktive nitrogenforbindelser (RNS) (f.eks. peroksynitritt), parallelt med arteriell konstriksjon. I tillegg er skadet formbarhet antatt å forsterke erytrocytters evne til å aggregere, og dannelselse av blodpropper i grensesnittet mellom arteriell tilførsel (hovedarterier) og tumorens mikrosirkulasjon fører til okklusjon av tumorens vaskulatur. Dette forsterkes av RNS-indusert endotelial celleapoptose og initiering av tumorcellenekrose via peroksidering av cellemembranen.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med lokalisert prostatakraft som mottok TOOKAD-VTP, ble nekrose observert via MRI-skanning på dag 7. Det var korrelasjon mellom total levert energi og nekrosevolum observert på dag 7. LDI korresponderer med forholdet mellom den kumulative lengden av de belyste fiberspissene (cm) og volumet (cc) av målsonen som skal behandles. Målsonen korresponderer med lappen som inneholder de positive biopsiene. Volumet måles i henhold til prostatakonturene ved bruk av den veiledende programvaren. I fase 2-studier ble behandlingsforhold tilsvarende en $\text{LDI} \geq 1$, forbundet med en gjennomsnittlig nekrosehastighet for målsonen på $89\% \pm 20,75$ på dag 7 for unilateral behandling. En $\text{LDI} \geq 1$ så ut til å være assosiert med større nekrosevolum ved MRI på dag 7, og en større andel pasienter med negativ biopsi ved 6 måneder, sammenlignet med en $\text{LDI} < 1$ (se pkt. 4.2). Det var ingen signifikant korrelasjon mellom prostatanekrose-prosenten ved MRI på dag 7 og sannsynligheten for negativ prostatabiopsi ved oppfølging.

Klinisk effekt og sikkerhet

Fase III-studie (PCM301)

Den pivotale åpne fase III-studien (PCM301) som ble utført i 10 europeiske land, randomiserte 413 pasienter til TOOKAD-VTP-armen eller AS-armen (aktiv overvåkning).

Hovedinklusionskriteriene var prostatakraft med lav risiko med maksimalt Gleason 3 + 3 prostata-adenokarsinom, to eller tre biopsier positive for kreft og en maksimal karsinomlengde på 5 mm i alle biopsier (minst 3 mm for pasienter med kun én positiv biopsi), kliniske stadium inntil T2a, PSA \leq 10 ng/ml, prostatavolum lik eller større enn 25 cc og mindre enn 70 cc.

Hovedeksklusionskriteriene var eventuell tidligere eller aktuell behandling for prostatakraft, eventuelt kirurgisk inngrep for benign prostatahypertrofi, forventet levetid mindre enn 10 år, medisinske forhold som utelukket bruk av narkose.

VTP prosedyren besto av en 10 minutters i.v. injeksjon på 4 mg/kg TOOKAD, fulgt av 22 minutter og 15 sekunders belysning med 753 nm laserlys via 200 J/cm fibrer, levert ved bruk av interstitielle optiske fibrer, innsatt transperinealt inn i prostatakjertelen. Ved unilateral sykdom skulle det anvendes fokal behandling av en lapp. I tilfeller av bilateral sykdom (oppdaget ved inngang eller ved oppfølging), skulle bilateral behandling anvendes, enten samtidig eller fortløpende. Ny behandling av lapper som testet positivt for kreft ved 12-måneders oppfølging var tillatt.

AS involverte serielle, absolutte PSA-målinger og ultralydstyrt prostatisk biopsi ved 12 og 24 måneder.

Studien hadde to ko-primære endepunkter for TOOKAD-VTP sammenlignet med AS:

- A: Frekvensen for fravær av definitiv kreft basert på histologi ved 24 måneder.
- B: Forskjellen i frekvensen av behandlingssvikt forbundet med observert progresjon av sykdommen fra prostatakraft med lav til moderat til høyere risiko. Prostatakraft med moderat/høy risiko ble definert som hvilken som helst av følgende: > 3 definitivt kreftpositive biopsier; Gleason primært eller sekundært mønster \geq 4; minst 1 karsinomlengde > 5 mm; PSA > 10 ng/ml ved 3 etterfølgende målinger; T3 prostatakraft; metastase; død relatert til prostatakraft.

Alle pasienter hadde Gleason-score \leq 3 + 3 ved baseline.

I hver tabell presenteres også resultatene fra pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene (pasienter med unilateral lokalisert prostatakraft med lav risiko, ekskludert den svært lave risikoen).

Tabell 2 angir baseline-karakteristika etter behandlingsarm.

Tabell 2: PCM301 – Baseline-karakteristika etter behandlingsarm for ITT (Intention-to-treat)-populasjon og pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene

Karakteristiska	ITT-populasjon		Pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene	
	TOOKAD-VTP-arm N = 206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP-arm N = 80	AS-arm N = 78
Alder (år)				
Gjennomsnitt (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Område: min, maks	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Pasientalder > 75 år, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Unilateral sykdom, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Bilateral sykdom, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Ikke relevant	Ikke relevant
Kliniske stadier				
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)
Totalt antall positive biopsilengder				
Gjennomsnitt (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Område: min, maks	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Beregnet prostatavolum (cc)				
Gjennomsnitt (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Område: min, maks	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Gjennomsnitt (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Område: min, maks	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Av de 206 forsøkspersonene randomisert til TOOKAD-VTP, var det 10 som ikke fikk behandling av ulike årsaker, som at de trakk seg fra studien, møtte eksklusjonskriterier, manglende etterlevelse og andre medisinske hendelser.

Tabell 3 beskriver de ko-primære effektendepunktene i hele prostatakjertelen og i den behandlede lappen (ITT-populasjon og pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene).

Tabell 3: PCM301 – Ko-primære effektendepunkter – hele prostatakjertelen og behandlede lapper* - ITT-populasjon og pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene

Antall forsøkspersoner med	ITT-populasjon		Pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene	
	TOOKAD-VTP-arm N = 206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP-arm N = 80	AS-arm N = 78
A: Frekvensen for fravær av definitiv kreft basert på histologi ved 24 måneder				
Negativ biopsi, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^c	8 (10,3) ^c
Negativ biopsi i behandlet lapp*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Ikke noe biopsiresultat, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Forsøkspersoner som hadde radikal behandling og derav manglende biopsi, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Andre grunner ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Positiv biopsi, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Positiv biopsi i behandlet lapp*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Risikoforhold (95 % KI) = 3,62 (2,50 ; 5,26) ; p-verdi < 0,001 ^b Risikoforhold (95 % KI) = 3,24 (2,41 ; 4,36) ; p-verdi < 0,001 ^c Av 60 pasienter som hadde radikal behandling, hadde 5 pasienter en biopsi ved måned 24 ^d For eksempel: utmelding av studie, medisinske grunner, forsøkspersonen uvillig ^e Risikoforhold (95 % KI) = 4,39 (2,18 ; 8,83) ; p-verdi < 0,001 ^f Risikoforhold (95 % KI) = 4,61 (2,60 ; 8,16) ; p-verdi < 0,001				
B: Forskjellen i frekvens for behandlingssvikt forbundet med observert progresjon av sykdommen				
Antall forsøkspersoner med progresjon ved måned 24, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progresjon til Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Antall forsøkspersoner med progresjon i behandlet lapp ved måned 24, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Justert hasardratio (95 % KI) = 0,34 (0,24 ; 0,46) ; p-verdi ≤ 0,001 ^h Justert hasardratio (95 % KI) = 0,31 (0,20 ; 0,50) ; p-verdi ≤ 0,001 ⁱ Justert hasardratio (95 % KI) = 0,17 (0,12 ; 0,27) ; p-verdi ≤ 0,001 ^j Justert hasardratio (95 % KI) = 0,11 (0,05 ; 0,25) ; p-verdi ≤ 0,001				

* De(n) behandlede lappen(e) i AS-armen var definert som lappen(e) med sykdom ved baseline.

Et sekundært mål var å fastslå forskjellen mellom de to armene med hensyn til frekvensen av etterfølgende radikal behandling for prostatakreft. Av de 58 pasientene som hadde progresjon i TOOKAD-VTP-armen, var det bare 11 som gjennomgikk radikal behandling, 18 pasienter gjennomgikk en ny VTP-prosedyre og 29 hadde ikke mottatt ytterligere behandling ved slutten av studien. Av de 121 pasientene som hadde progresjon i TAS-armen, var det 54 som gjennomgikk radikal behandling og 67 hadde ikke mottatt annen behandling ved slutten av studien. Pasienter i AS-armen ble ikke tilbudt etterfølgende VTP. Ved vurdering av total tolerabilitet ved måned 24, ble randomiserte pasienter som gjennomgikk en radikal behandling også medregnet i scoring av prostatasymptomer og erektil funksjon.

Tabell 4: PCM301 - Antall forsøkspersoner med radikal behandling ved 24 måneder – ITT-populasjon og pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene

Egenskap	ITT-populasjon		Pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene	
	TOOKAD-VTP-arm N = 206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP- arm N = 80	AS-arm N = 78
Antall forsøkspersoner som påbegynte en radikal behandling, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Antall forsøkspersoner som påbegynte en radikal behandling etter progresjon, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Effekt på urinveismorbiditet (IPSS) og erektil funksjon (IIEF) etter TOOKAD-VTP

Som angitt i tabell 5 i PCM301-studien, viste Internasjonale prostatasymptomscore (IPSS) en moderat økning 7 dager etter VTP-proseduren, både i ITT-populasjonen og hos pasienter som oppfylte indikasjonskriteriene. Disse resultatene viste en forbedring i måned 3 og var tilbake på baselineverdier i måned 6, med ytterligere forbedring frem til måned 24. I armen med aktiv overvåking ble IPSS-score noe forverret over tid frem til måned 24.

Tabell 5: PCM301 – Effekt på urinveismorbiditet (IPSS) – ITT-populasjon og pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene

	ITT-populasjon				Pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene			
	TOOKAD-VTP-arm		AS-arm		TOOKAD-VTP-arm		AS-arm	
	n	Gj.sn. score (SD)	n	Gj.sn. score (SD)	n	Gj.sn. score (SD)	n	Gj.sn. score (SD)
Baseline	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Dag 7	180	14,8 (8,64)	Ikke relevant		72	14,2 (8,89)	Ikke relevant	
Måned 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Måned 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Måned 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Måned 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Score ved måned 24 inkluderer pasienter som gjennomgikk radikal behandling.

Som vist i tabell 6, i VTP-armen av PCM301-studien har domenescore for erektil funksjon fra spørreskjemaet IIEF-15 (International Index of Erectile Function) vist en markert reduksjon 7 dager etter VTP-proseduren, etterfulgt av en påfølgende forbedring i de neste månedene opptil måned 24, i ITT-populasjonen og hos pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene.

Tabell 6: PCM301 – Effekt på erektil funksjon (IIEF) – ITT-populasjon og pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene

	ITT-populasjon				Pasienter som oppfyller indikasjonskriteriene			
	TOOKAD-VTP-arm		AS-arm		TOOKAD-VTP-arm		AS-arm	
	n	Gj.sn. score (SD)	n	Gj.sn. score (SD)	n	Gj.sn. score (SD)	n	Gj.sn. score (SD)
Baseline	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Dag 7	165	11,5 (10,96)	Ikke relevant		68	10,1 (10,82)	Ikke relevant	
Måned 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Måned 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Måned 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Måned 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*Score ved måned 24 inkluderer pasienter som gjennomgikk radikal behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til TOOKAD ble studert hos 42 friske mannlige forsøkspersoner (uten lysaktivering) og hos 70 pasienter med lokalisert prostatakraft (etter lysaktivering).

Distribusjon

Hos friske mannlige forsøkspersoner varierte gjennomsnittlig distribusjonsvolum fra 0,064-0,279 l/kg, for doser fra 1,25 til 15 mg/kg padeliporfindikalium, noe som indikerte distribusjon inn i ekstracellulærvæske. Et lignende gjennomsnittlig distribusjonsvolum ble observert hos pasienter med lokalisert prostatakraft behandlet med 2 og 4 mg/kg padeliporfindikalium (henholdsvis 0,09-0,10 l/kg). Padeliporfindikalium har høy grad av binding til humane plasmaproteiner (99 %).

In vitro-studier indikerer at det er usannsynlig at TOOKAD er et substrat av de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 eller BSEP.

Biotransformasjon

Minimal metabolisme av padeliporfin ble observert i *in vitro* metabolismestudier i humane levermikrosomer og S9-fraksjoner. Det ble ikke observert noen padeliporfin-metabolitter i disse studiene.

Det har ikke blitt utført noen *in vitro*- eller *in vivo*-studier med radiomerket padeliporfin. Muligheten for en viss grad av *in vivo*-metabolisme av padeliporfin kan derfor ikke helt utelukkes.

In vitro-studier indikerer at det er usannsynlig at TOOKAD er en hemmer av CYP450-enzymmer.

In vitro-studier antyder at TOOKAD ikke hemmer P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP og BSEP, men at den kan hemme både OATP1B1- og OATP1B3-transportører (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Clearance av padeliporfindikalium hos friske mannlige forsøkspersoner behandlet med 1,25 mg/kg opp til 15 mg/kg padeliporfindikalium, varierte fra 0,0245 til 0,088 l/t/kg. Basert på popPK-analyse er beregnet halveringstid $1,19 \text{ t} \pm 0,08$ ved 4 mg/kg padeliporfindikalium. Et lignende gjennomsnittlig clearanceområde ble observert hos pasienter med lokalisert prostatakraft behandlet med 4 mg/kg og 2 mg/kg padeliporfindikalium (henholdsvis 0,04-0,06 l/t/kg). Urinsekresjon av padeliporfin hos friske forsøkspersoner var svært lav (< 0,2 % av dosen). Når man tar hensyn til molekylmasse og den svært lave urinsekresjonen av molekylet, er fekal eliminering den mest sannsynlige elimineringsveien hos mennesker.

Eldre pasienter

Svært få pasienter over 75 år var inkludert i studier der det ble utført farmakokinetiske målinger, så det er ikke kjent om det er forskjeller hos eldre pasienter sammenlignet med de som er yngre enn 75 år (se pkt. 4.2 og 5.1).

Linearitet/ikke-linearitet

Hos friske mannlige forsøkspersoner ble det vist at C_{max} var lineær mellom 1,25 mg/kg og 15 mg/kg padeliporfindikalium, som dekket behandlingsområdet.

Effekten av kovariater på farmakokinetiske egenskaper

Effekten av alder, vekt og rase ble undersøkt hos friske frivillige og pasienter.

Resultatene fra den populasjonsfarmakokinetiske studien viste at det var usannsynlig at alder, rase, helsestatus og markører for hepatisk funksjon hadde en betydelig og biologisk signifikant effekt på farmakokinetikken til TOOKAD.

Kroppsvekten for pasienter (i området 60-120 kg) hadde en svak effekt på de farmakokinetiske parametrene for TOOKAD for doser opptil 5 mg/kg av padeliporfindikalium.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering.

In vitro testing av gentoksisitet identifiserte at padeliporfin hadde et svakt potensial til å indusere klastogenisitet ved bruk av ultrafiolett (UV)-stråling; dette korrelerer med virkningsmekanismen (dannelse av reaktive oksygenforbindelser).

Padeliporfin har vist seg å være cytotoxisk i nærvær av UVA-stråling (*in vitro*) og ansett som fototoxisk hos marsvin (*in vivo*).

Det har ikke vært utført noen studier av karsinogenitet og reproduksjonstoksitet i forbindelse med padeliporfin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

5 år

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet for TOOKAD etter rekonstituering med 5 % glukoseoppløsning i hetteglasset, har blitt vist i 8 timer ved 15 °C-25 °C og ved 5 °C ± 3 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør dette produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes omgående, er oppbevaringstider og -forhold før anvendelse brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

TOOKAD 183 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Ravfarget type 1 hetteglass, forseglet med gummipropp med aluminiumsforsegling og belagt med blått vippelukk av plast, som inneholder 183 mg padeliporfin.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

TOOKAD 366 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Ravfarget type 1 hetteglass, forseglet med gummipropp med aluminiumsforsegling og belagt med hvitt vippelukk av plast, som inneholder 366 mg padeliporfin.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedelse av løsningen skal finne sted i et miljø med dempet lys.

TOOKAD tilberedes ved å rekonstituere pulveret til injeksjonsvæske, oppløsning med:

- 20 ml 5 % glukoseoppløsning for TOOKAD 183 mg,
- 40 ml 5 % glukoseoppløsning for TOOKAD 366 mg.

Hetteglasset skal deretter virvles forsiktig i 2 minutter. Hver ml rekonstituert oppløsning inneholder 9,15 mg padeliporfin. Hetteglasset skal stå stille i loddrett stilling i 3 minutter uten å ristes eller flyttes på. På grunn av de fotosensibiliserende egenskapene til TOOKAD, skal innholdet i hetteglasset deretter overføres til en opak sprøyte som skal holdes i loddrett stilling i 3 minutter for å sikre at eventuelt skum forsvinner. Et injeksjonsfilter på 0,22 mikrom og en opak slange skal brukes til å administrere legemidlet til pasienten. Det skal brukes standard håndtering av sprøyter.

Den rekonstituerte oppløsningen er mørk. Hvis den ikke brukes omgående, er oppbevaringstider og -betingelser før anvendelse brukerens ansvar.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før TOOKAD lanseres i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen enes med nasjonale kompetente myndigheter om opplæringsprogrammets innhold og format, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet.

Opplæringsprogrammet er beregnet på å øke bevissthet og gi informasjon om tegn og symptomer på enkelte viktige identifiserte risikoer for padeliporfin, inkludert fotosensitivitet, samt informasjon om gjeldende behandlingstilnærminger (inkludert VTP med TOOKAD) for behandling av typen prostatakreft, mulige fordeler, risikoer og usikkerheter ved VTP med TOOKAD.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle helsepersonell og pasienter/pleiere i alle medlemsland der TOOKAD er markedsført, som forventes å foreskrive og bruke TOOKAD, har tilgang til / vil få tildelt følgende opplæringspakke:

- Pasientinformasjonsveiledning
- Legeretningslinje

Pasientinformasjonsveiledningen om TOOKAD bør inneholde følgende nøkkelementer:

- Informasjon om gjeldende behandlingstilnærminger (inkludert VTP med TOOKAD) for behandling av typen prostatakraft
- Informasjon om mulige fordeler, risikoer og usikkerheter angående VTP med TOOKAD, inkludert: usikkerheter angående langsiktige fordeler med TOOKAD; usikkerheter angående langsiktig sikkerhet med TOOKAD og effekt/sikkerhet for ytterligere nødvendige behandlinger, for eksempel radikal prostatektomi
- Informasjon om bivirkninger og sannsynligheten for å få dem, inkludert: erektil dysfunksjon, urininkontinens, urinretensjon/uretrastriktur og fotosensitivitet, og behovet for å følge reglene for å beskytte seg mot lys i 48 timer etter prosedyren.

Legeretningslinjen om TOOKAD skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Tilnærmingene (inkludert VTP med TOOKAD) for behandling av prostatakraft og mulige fordeler, risikoer og usikkerheter angående VTP med TOOKAD:
 - Å oppgi at informasjon utover to år etter TOOKAD-VTP-prosedyren er begrenset, og at det derfor ikke finnes data på langsiktig effekt og sikkerhet med TOOKAD-VTP
 - Informasjon om effekten/sikkerheten til nødvendige etterfølgende behandlinger, for eksempel radikal prostatektomi, mangler for øyeblikket
- Forklar hva VTP-prosedyren innebærer, inkludert behovet for å følge reglene for å beskytte pasienten mot lys i 48 timer etter prosedyren, grunnet den fotosensibiliserende effekten av TOOKAD, og gi en kopi av pakningsvedlegget for TOOKAD til pasienten før VTP-prosedyren
- Forklar hvilke bivirkninger pasienten kan forvente og sannsynligheten for å få dem
- Forklar prosedyren samt relevante effekt- og sikkerhetsresultater med TOOKAD med enkel grafikk inkludert i pasientinformasjonsveiledningen
- Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Studie av effekt etter markedsføring (PAES): For ytterligere å undersøke langsiktig effekt av TOOKAD og dets innvirkning på sykdomsprogresjon, inkludert mulig innvirkning på effekten av etterfølgende radikal behandling hos pasienter med prostatakraft med lav risiko samt ytterligere karakterisere langsiktig sikkerhet for TOOKAD, bør innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av en randomisert fase 3-studie hos pasienter med lokalisert prostatakraft sammenlignet med aktiv overvåking (7-årig oppfølgingsstudie inkludert i en dybdebiopsistudie) (PCM301 FU5).	Innsendelse av endelige studieresultater : 31/12/2020
Studie av effekt etter markedsføring (PAES): For ytterligere å undersøke langsiktig effekt av TOOKAD og dets innvirkning på sykdomsprogresjon, inkludert mulig innvirkning på effekten av etterfølgende radikal behandling hos pasienter med prostatakraft med lav risiko (unntatt svært lav risiko) samt ytterligere å karakterisere langsiktig sikkerhet for TOOKAD, bør innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene av en langsiktig observasjonskohortstudie av pasienter med unilateral lokalisert prostatakraft med lav risiko behandlet med TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401).	Innsendelse av endelige studieresultater : 31/12/2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOOKAD 183 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
padeliporfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 183 mg padeliporfin (som dikalium).
1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 9,15 mg padeliporfin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1228/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TOOKAD 183 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
padeliporfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 183 mg padeliporfin (som dikalium).
1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 9,15 mg padeliporfin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1228/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOOKAD 366 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
padeliporfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 366 mg padeliporfin (som dikalium).
1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 9,15 mg padeliporfin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1228/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOOKAD 366 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
padeliporfin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 366 mg padeliporfin (som dikalium).
1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 9,15 mg padeliporfin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1228/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

TOOKAD 183 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning TOOKAD 366 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning padeliporfin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TOOKAD er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før TOOKAD brukes
3. Hvordan TOOKAD brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan TOOKAD oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TOOKAD er og hva det brukes mot

TOOKAD er et legemiddel som inneholder padeliporfin. Det brukes til å behandle voksne menn som har lav-risiko prostatakreft i kun én lapp, ved bruk av en teknikk som kalles VTP (Vascular-Targeted Photodynamic)-behandling. Behandlingen er utført under narkose (legemidler som får deg til å sove slik at du ikke kjenner smerte og ubehag).

Det brukes hule nåler til å sette fibrene inn i riktig del av prostata. Når TOOKAD har blitt gitt, må det aktiveres ved å sende laserlys langs en fiber som sikter lyset inn mot kreften. Det aktiverte legemidlet gjør at kreftcellene dør.

2. Hva du må vite før TOOKAD brukes

Bruk ikke TOOKAD:

- dersom du er allergisk overfor padeliporfin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har gjennomgått en prosedyre for behandling av benign prostatahypertrofi, inkludert transuretral reseksjon av prostata (TUR-P).
- dersom du gjennomgår eller har tidligere gjennomgått behandling for prostatakreft.
- dersom du har fått vite at du har et leverproblem som kalles kolestase.
- dersom du opplever en forverring av inflammatorisk tarmsykdom.
- dersom du kan ikke ha narkose eller invasive inngrep.

Advarsler og forsiktighetsregler

TOOKAD skal kun brukes av personale som er opplært i VTP-prosedyrer.

Rådfør deg med lege eller sykepleier:

- dersom du opplever hudirritasjoner eller får problemer med syns- eller øyeirritasjon etter VTP-prosedyren.
- dersom du opplever problemer med å få eller opprettholde en ereksjon.
- dersom du opplever unormale smerter etter VTP-prosedyren.
- dersom du tidligere har hatt problemer med trange urinveier eller urinstrømmen.
- dersom du opplever ufrivillig vannlating etter VTP-prosedyren.
- dersom du har hatt inflammatorisk tarmsykdom eller en annen tilstand som kan øke risikoen for en unormal forbindelse mellom rektum og urinrøret (rekto-uretral fistel).
- dersom du har unormal blodlevring.
- dersom du har redusert nyrefunksjon eller hvis du følger en kontrollert kaliumdiett.

Hittil har det vært begrenset med informasjon som gjelder utover to år etter VTP-prosedyren, så for øyeblikket finnes det ingen tilgjengelige data om effekten av TOOKAD-VTP er langvarig eller ikke.

Hvis du trenger videre behandling er det for tiden begrenset informasjon om hvorvidt TOOKAD-VTP påvirker sikkerheten og effekten av andre behandlinger (som kirurgi for å fjerne prostata eller strålebehandling).

Fotosensibilisering

Sterkt lys kan forårsake hudreaksjoner og øyeproblemer mens TOOKAD er i blodstrømmen.

I 48 timer etter prosedyren skal du unngå eksponering for direkte sollys (inkludert gjennom vinduer) og alle sterke lyskilder, både inne og ute. Dette omfatter solsenger, skarpt lys fra dataskjermer (se forsiktighetsreglene nedenfor), og undersøkelseslys fra medisinsk utstyr.

Solkremer beskytter deg ikke mot den type lys (nær infrarødt) som kan gi problemer etter prosedyren.

Hvis du opplever ubehag på hud og øyne i løpet av sykehusoppholdet, skal du fortelle det til lege eller sykepleier, slik at lysnivået kan dempes og det kan iverksettes ekstra tiltak for å beskytte deg mot kunstig og naturlig lys.

Første 12 timer etter VTP-prosedyren

Etter prosedyren skal du bruke vernebriller og du vil bli holdt under medisinsk overvåkning i minst 6 timer i et rom med dempet belysning.

Legeteamet vil bestemme om du kan forlate sykehuset om kvelden på behandlingsdagen. Du må kanskje overnatte om du ikke har kommet deg helt fra narkosen og avhengig av tilstanden din.

Du må oppholde deg i omgivelser med dempet belysning uten at hud og øyne utsettes for dagslys. Du skal kun bruke lyspærer med maksimal effekt på 60 watt (for glødelamper) eller 6 watt (for LED-lys), eller 12 watt (for fluorescerende lavenergily). Du kan se på TV fra en avstand på 2 meter og 6 timer etter prosedyren kan du bruke elektronisk utstyr som smarttelefoner, nettbrett og datamaskiner. Hvis du må gå utendørs i dagslys, skal du bruke beskyttende klesplagg og vernebriller for å skjerme hud og øyne.

12-48 timer etter VTP-prosedyre

Du kan gå ut i dagslys, men kun i skyggebelagte områder eller når det er overskyet. Du skal bruke mørke klær og være nøye med å beskytte hender og ansikt mot sollys.

Når det har gått 48 timer etter prosedyren kan du gjenoppta normale aktiviteter og du kan eksponeres for direkte sollys.

Ingen pasienter med lysfølsomme tilstander som porfyri, tidligere følsomhet for sollys, eller tidligere fotosensibilisert dermatitt, har mottatt TOOKAD i kliniske studier. Den kortvarige virkningen av TOOKAD betyr imidlertid at risikoen for forsterket fototoksisitet er forventet å være lav, forutsatt at forholdsreglene i forbindelse med lyseksponering følges nøye.

Det kan være en ytterligere risiko for fotosensibilisering av øyet hos pasienter som har mottatt intraokulær anti-VEGF-behandling (legemidler som brukes til å forhindre dannelse av nye blodkar). Hvis du tidligere har mottatt VEGF-behandling skal du være spesielt nøye med å beskytte øynene mot lys i 48 timer etter TOOKAD-injeksjonen. Samtidig bruk av systemiske VEGF-hemmere er ikke anbefalt med TOOKAD.

Se også under 'Andre legemidler og TOOKAD' vedrørende fotosensibiliserende legemidler.

Problemer med å få eller opprettholde en ereksjon

Enkelte problemer med å få eller opprettholde en ereksjon kan oppstå raskt etter prosedyren og kan vare i mer enn 6 måneder.

Risiko for skader nær prostatakjertelen.

Fordi fibrene som leder lyset må settes inn på en slik måte at hele lappen på prostatakjertelen dekkes, er det mulig at det kan oppstå skader utenfor prostata. Normalt gjelder dette bare fett rundt prostata og er ikke viktig, men nærliggende organer som urinblære og rektum kan potensielt bli berørt. Dette kan normalt unngås ved nøye planlegging, men om det skulle oppstå kan det være risiko for at det dannes en unormal forbindelse mellom rektum og urinblæren eller huden. Dette er svært sjelden.

Problemer tilknyttet urinrøret

Om du tidligere har hatt problemer med trange urinveier eller problemer med urinstrømmen, kan behandlingen øke risikoen for dårlig urinstrøm eller urinretensjon.

Urinlekkasje

Det har forekommet kortvarig urinlekkasje, dette kan skyldes urinveisinfeksjon eller sterk vannlatingstrang grunnet irritasjon på urinrøret fra prosedyren. Denne tilstanden blir bedre av seg selv eller ved behandling av infeksjonen.

Inflammatorisk tarmsykdom

Hvis du har hatt inflammatorisk tarmsykdom eller en annen tilstand som kan øke risikoen for en unormal forbindelse mellom rektum og urinrøret (rekto-uretral fistel), skal behandlingen kun gis etter nøye overveielse.

Unormal blodlevring

Pasienter med unormal blodlevring kan utvikle kraftige blødninger på grunn av innsetting av nålene for plassering av lysfibrene som leder laserlyset. Dette kan forårsake blåmerker, blod i urinen og/eller lokale smerter. Unormal blodlevring er ikke forventet å påvirke hvor bra behandlingen fungerer, men det anbefales at legemidler som påvirker blodlevring stanses før og i den umiddelbare perioden etter VTP-prosedyren.

Se også under 'Andre legemidler og TOOKAD' vedrørende effekten av blodfortynnende midler og legemidler mot blodpropp.

Pasienter med en kontrollert kaliumdiett

Dette legemidlet inneholder kalium. Generelt vil dosen med TOOKAD inneholde mindre enn 1 mmol (39 mg) kalium, dvs. så godt som 'kaliumfritt'. Pasienter som veier mer enn 115 kg vil imidlertid motta mer enn 1 mmol kalium. Dette må tas i betraktning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som er på en kontrollert kaliumdiett, der en økning av serumkalium kan være skadelig.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og TOOKAD

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Noen legemidler (spesielt legemidler som er fotosensibiliserende eller som påvirker blodlevringen) kan interagere med TOOKAD og skal stoppes før bruk av TOOKAD. Det kan også bli nødvendig å

unngå visse legemidler i flere dager etter VTP-prosedyren. Legen vil også gi deg råd om hvilke legemidler som kan byttes ut ved behov og når bruken av disse legemidlene kan startes på nytt etter VTP-prosedyren.

De følgende legemidlene kan være blant de som legen vil råde deg til å stoppe midlertidig.

Legemidler med mulig fotosensibiliserende virkning:

- Visse typer antibiotika som brukes mot infeksjoner (tetrasykliner, sulfonamider, kinoloner).
- Visse legemidler for psykiatriske tilstander (fenotiaziner).
- Visse legemidler som brukes for type II diabetes (hypoglykemiske sulfonamider).
- Visse legemidler for hypertensjon, ødem, hjertesvikt eller nyresvikt (tiazid-diuretikum).
- Et legemiddel mot soppinfeksjoner (griseofulvin).
- Et legemiddel mot hjertearytmi (amiodaron).

Disse legemidlene skal stanses minst 10 dager før TOOKAD-prosedyren og minst 3 dager etter prosedyren eller erstattes av annen behandling uten fotosensibiliserende egenskaper. Hvis det ikke er mulig å stoppe et fotosensibiliserende legemiddel (som amiodaron) kan det oppstå økt lysfølsomhet, så du må kanskje beskytte seg mot direkte lyseksponering i en lengre periode.

Blodfortynnende (antikoagulanter)

Disse legemidlene (f.eks. acenokumarol, warfarin) skal stanses minst 10 dager før VTP-prosedyren med TOOKAD.

Blodplatehemmere (legemidler mot blodpropp)

Disse legemidlene (f.eks. acetylsalicylsyre) skal stanses minst 10 dager før VTP-prosedyren med TOOKAD og startes på nytt minst 3 dager etter prosedyren.

Andre legemidler som kan påvirkes av TOOKAD

Bruk av legemidler som repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan og glyburid skal unngås den dagen du blir gitt TOOKAD og i minst 24 timer etter injeksjonen.

Prevensjonsmidler

Du eller din partner eller begge skal bruke et sikkert prevensjonsmiddel for å hindre at din partner blir gravid i 90 dager etter VTP-prosedyren. Rådfør deg med legen angående prevensjonsmetoder som kan brukes og hvor lenge de skal brukes. Hvis din partner blir gravid innen tre måneder etter behandlingen din skal du kontakte legen omgående.

Graviditet og amming

TOOKAD skal ikke brukes til behandling av kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

TOOKAD har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Siden prosedyren omfatter narkose, skal ikke pasienten utføre kompliserte oppgaver som bilkjøring eller bruke maskiner før 24 timer etter at narkosen ble satt.

3. Hvordan TOOKAD brukes

TOOKAD skal kun brukes på sykehus. Det skal kun brukes av personale som er opplært i VTP-prosedyrer.

Dose

Den anbefalte dosen av TOOKAD er én enkeltdose på 3,66 mg/kg kroppsvekt, injisert inn i en vene (blodåre). Injeksjonen varer i 10 minutter.

For bruksanvisning for helsepersonell vedrørende rekonstituering av TOOKAD før injeksjon, se 'Rekonstituering av TOOKAD pulver til injeksjonsvæske, oppløsning'.

Kun den lappen som inneholder kreft blir behandlet. Ytterligere VTP-prosedyrer av prostata er ikke anbefalt.

VTP-prosedyre

Dagen før og ved begynnelsen av VTP-prosedyren vil det finne sted en rektal forberedelse for å rengjøre rektum. Legen vil muligens forskrive antibiotika for å forhindre infeksjon og alfablokkere (legemidler gitt for å forebygge vannlatingsproblemer). Du vil bli gitt narkose slik du sovner før VTP-prosedyren. Fibre som leder laserlyset settes inn i prostatakjertelen ved bruk av hule nåler. TOOKAD blir aktivert like etter injeksjonen ved å sende lys gjennom fibre fra en tilkoblet laserenhet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. I tillegg kan innsettelse av nåler inn i prostatakjertelen og innsettelse av et urinkateter for prosedyren være forbundet med ytterligere bivirkninger.

Det kan oppstå mulige bivirkninger med TOOKAD and VTP-prosedyren.

Om du får noen av bivirkningene nedenfor, **si det til legen omgående**:

- Urinretensjon (kan ikke late vannet). I dagene etter VTP-prosedyren kan noen pasienter ha vanskeligheter med (dårlig urinstrøm grunnet innsnevring av urinrøret) eller manglende evne til å urinere. Dette kan gjøre det nødvendig å sette et kateter inn i urinblæren via penis, og kateteret vil sitte på plass i noen dager eller uker for å tømme urinen.
- Det kan oppstå feber, smerte eller hevelser i operasjonsområdet etter prosedyren. Dette kan være tegn på infeksjon i urinrøret, prostatakjertelen eller kjønnsorganene. I slike tilfeller skal du kontakte legen, da du kan trenge ekstra blod- eller urinanalyser og behandling med antibiotika. Det er vanligvis lett å behandle disse infeksjonene.

I tillegg til de bivirkningene som tidligere er nevnt, kan det oppstå andre bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- Problemer med eller smerter ved vannlating (inkludert smerte eller ubehag ved vannlating, smerter i urinblæren, sterk vannlatingstrang eller trang til å late vannet oftere eller om natten, ufrivillig vannlating)
- Seksuelle problemer (inkludert vanskeligheter med å få eller opprettholde en ereksjon, ejakulasjonssvikt, tap av lyst eller smerter ved samleie)
- Blod i urinen (hematuri)
- Perineal skade, inkludert blåmerker på huden, blåmerker nær der nålene ble satt inn i prostata, smerter og ømhet
- Smerter og ubehag i kjønnsorganene (betennelse i testiklene eller bitestiklene, smerte på grunn av betennelse eller fibrose i prostata).

Vanlige bivirkninger (kan berøre inntil 1 av 10 personer)

- Anorektalt ubehag (ubehag nær anus og like innenfor anus), hemoroider, proktalgi (smerter i analområdet)
- Problemer med tarmene (inkludert diaré eller sporadisk lekkasje)
- Generelle smerter og muskel/skjelettsmerter (smerter i muskler/ben, smerter i enden av armer/ben, ryggsmarter eller blødninger i leddene)
- Hematospermi (blod i sædvæsken)
- Høyt blodtrykk

- Økninger av blodlipider, økt laktatdehydrogenase, økt antall hvite blodceller, økt kreatinfosfokinase, redusert kalium, økning av prostataspesifikt antigen (PSA)
- Hudreaksjoner, erytem (rødhet), utslett, tørrhet, utslett, avpigmentering
- Unormale blodprøver med hensyn til koagulasjon
- Ubehag i mageregionen
- Fatigue (tretthet).

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre inntil 1 av 100 personer)

- Svimmelhet, fall
- Hodepine
- Sanseforstyrrelser, formikasjon (følelse av at det kryper insekter på eller under huden)
- Øyeirritasjon, fotofobi (lysintoleranse)
- Sterk kortpustethet under og etter trening (anstrengelsesdyspné)
- Stemningslidelse
- Vekttap.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan TOOKAD oppbevares

Du trenger ikke å oppbevare dette legemidlet. Dette legemidlet oppbevares på legens ansvar.

Følgende informasjon er kun for legen.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter "EXP/Utl.dato".

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TOOKAD

- Virkestoff er padeliporfin.
Hvert hetteglass med TOOKAD 183 mg inneholder 183 mg padeliporfin (som dikalium).
Hvert hetteglass med TOOKAD 366 mg inneholder 366 mg padeliporfin (som dikalium).
1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 9,15 mg padeliporfin.
- Andre innholdsstoffer er mannitol.

Hvordan TOOKAD ser ut og innholdet i pakningen

TOOKAD er et mørkt pulver.

Hver kartong med TOOKAD 183 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder et ravgfarget hetteglass med blå hette.

Hver kartong med TOOKAD 366 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder et ravgfarget hetteglass med hvit hette.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedkegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Rekonstituering av TOOKAD pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen må tilberedes i miljø med dempet belysning på grunn av legemiddelets fotosensibiliserende egenskaper.

1. Rekonstruer løsningen ved å tilføre:
 - for TOOKAD 183 mg: **20 ml** av en 5 % glukoseløsning i hetteglasset som inneholder pulveret;
 - for TOOKAD 366 mg: **40 ml** av en 5 % glukoseløsning i hetteglasset som inneholder pulveret.
2. Spinn hetteglasset forsiktig i 2 minutter. Konsentrasjonen av den ferdige oppløsningen er 9,15 mg/ml.
3. La hetteglasset stå stille i loddrett stilling i 3 minutter uten å ristes eller flyttes på.
4. Overfør innholdet av hetteglasset til en opak sprøyte.
5. Hold sprøyten stille i loddrett stilling i 3 minutter for å sikre at eventuell skum blir borte.
6. Sett et 0,22 mikrom injeksjonsfilter på sprøyten.
7. Tilkoble en opak slange til filteret.

Den rekonstituerte oppløsningen til injeksjon er mørk.

Belysning for lysaktivering av TOOKAD

TOOKAD blir lokalt aktivert like etter injeksjonen via et laserlys på 753 nm, som leveres via interstitielle optiske fibrer fra en laserenhet med effekt på 150 mW/cm fiber. Disse leverer en energi på 200 J/cm over 22 minutter og 15 sekunder.

Planlegging av plasseringen av de optiske fibrene, skal utføres ved prosedyrens begynnelse ved bruk av den behandlingsstyrende programvaren. Under prosedyren blir de optiske fibrene valgt og plassert transperinealt inn i prostatakjertelen ved bruk av ultralydstyring for å oppnå en LDI (Light Density Index)-verdi ≥ 1 i målvevet.

Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering med en 5 % glukoseløsning i hetteglasset, har kjemisk og fysisk stabilitet av TOOKAD blitt påvist i 8 timer ved 15 °C-25 °C og ved 5 °C ± 3 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør dette produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes omgående, er oppbevaringstid og -betingelser før anvendelse brukerens ansvar.