

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TOOKAD 183 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

TOOKAD 366 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TOOKAD 183 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 183 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).

TOOKAD 366 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 366 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).

1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 9,15 mg padeliporfin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er et mørkt lyofilisat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TOOKAD er indiceret som monoterapi til voksne patienter med tidligere ubehandlet, unilateralt prostata-adenokarcinom i lavrisikokategorien med en forventet levetid på ≥ 10 år samt:

- Klinisk stadie T1c eller T2a
- Gleason-score ≤ 6 baseret på biopsier taget ved brug af højopløsningsteknik
- PSA ≤ 10 ng/ml
- 3 cancerpositive knuder, der hver har en længde på maks. 5 mm, eller 1-2 cancerpositive knuder, der hver består af ≥ 50 % cancer, eller en PSA-densitet på $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dosering og administration

TOOKAD må kun anvendes på et hospital. Det må kun anvendes af personale, der er oplært i Vascular-Targeted Photodynamic (VTP)-proceduren.

Dosering

Den anbefalede dosis TOOKAD er én enkeltdosis på 3,66 mg/kg padeliporfin.

TOOKAD administreres som led i fokal VTP. VTP-proceduren udføres under fuld bedøvelse efter forberedelse af endetarmen. Profylaktisk antibiotika og alfa-blokkere kan ordineres, hvis lægen skønner det nødvendigt.

Gentaget behandling af den samme prostatalap eller sekventiel behandling af den kontralaterale lap anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion. Eksponeringen for padeliporfin forventes at være større og/eller vare længere hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan ikke

gives specifikke dosisanbefalinger. TOOKAD bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

TOOKAD er kontraindiceret hos patienter med kolestase (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

TOOKAD udskilles kun i meget ringe grad i nyrene, og det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Dette lægemiddel indeholder kalium. Der skal tages hensyn til dette (se pkt. 4.4).

Ældre

En specifik tilpasning af dosis er ikke nødvendig hos de ældre (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for brug af TOOKAD i den pædiatriske population ved behandling af lokaliseret prostatacancer i lavrisikokategorien.

Administration

TOOKAD er til intravenøs anvendelse. For instruktioner om rekonstitution af TOOKAD før administration, se pkt. 6.6.

Belysning med henblik på lysaktivering af TOOKAD

Opløsningen administreres ved intravenøs injektion over 10 min. Straks herefter belyses prostata i 22 minutter og 15 sekunder med laserlys ved 753 nm afgivet via interstitielle optiske fibre fra et laserapparat med en effekt på 150 mW/cm fiber, der afgiver en energi på 200 J/cm.

Placeringen af de optiske fibre skal defineres i starten af proceduren ved brug af guide-softwaren.

Under proceduren vælges antallet af optiske fibre og deres længde ud fra prostatas form og størrelse, og de optiske fibre indføres transperinealt i prostata under ultralydsvejledning, så der opnås et lysdensitetsindeks (LDI) ≥ 1 i målvævet. Der bør ikke gennemføres behandling hos patienter, hvor et LDI ≥ 1 ikke kan opnås (se pkt. 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tidligere indgreb i prostata, hvor den indre blæringemuskel kan være blevet beskadiget, herunder transuretral resektion af væv fra prostata (TURP) ved godartet prostatahypertrofi.

Nuværende eller tidligere behandling for prostatacancer.

Patienter med kolestase.

Aktuel forværring af inflammatorisk sygdom i endetarmen (se pkt. 4.4).

Medicinske tilstande, der udelukker anvendelse af fuld narkose eller invasive procedurer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tumorlokalisering

Inden behandling skal tumoren lokaliseres nøjagtigt og bekræftes som unilateral ved brug af biopsi taget ved højopløsningsteknik baseret på nugældende bedste praksis, f.eks. MR-baserede multiparameterteknikker eller template-baserede biopsiprocedurer.

I kliniske studier var samtidig behandling af begge prostatalapper forbundet med et dårligere resultat og bør ikke finde sted.

Antallet af patienter, der har gennemgået gentagen behandling af den ipsilaterale lap eller sekventiel behandling af den kontralaterale lap, er utilstrækkeligt til at bestemme virkningen ved og sikkerheden af en fornyet TOOKAD-VTP-procedure.

Opfølgning efter TOOKAD-VTP

Der foreligger kun begrænsede biopsidata ud over 2 år efter TOOKAD-behandling, så den langsigtede virkning er ikke klarlagt. Ved kontrolbesøg er der fundet residualtumor ved biopsi af den behandlede lap efter 12 og 24 måneder, typisk uden for det behandlede område, men indimellem i nekroseområdet.

Der foreligger kun begrænsede data om de langsigtede virkninger og om potentielle konsekvenser af lokal ardannelse efter TOOKAD-behandling i tilfælde af sygdomsprogression.

Det er påvist, at TOOKAD-VTP udskyder behovet for radikal behandling og den dermed forbundne toksicitet. Længere tids opfølgning vil være nødvendigt for at klarlægge, om TOOKAD-VTP virker kurativt hos en given andel af patienterne.

Efter TOOKAD-VTP bør patienterne gennemgå digital rektalundersøgelse (DRE) og have overvåget deres serum-PSA samt have vurderet deres PSA-dynamik (PSA-fordoblingstid og PSA-velocitet). PSA bør testes hver 3. måned i de første 2 år efter VTP og derefter hver 6. måned for at vurdere PSA-dynamikken (PSA-fordoblingstid og PSA-velocitet). Det anbefales at foretage digital rektalundersøgelse (DRE) mindst én gang om året, dog oftere, hvis det er klinisk begrundet. Rutinemæssig biopsi anbefales efter 2-4 år samt efter 7 år efter VTP, med yderligere biopsier baseret på klinisk vurdering, herunder PSA-vurdering. Multiparametrisk MR (mpMR) kan benyttes som hjælp i beslutningsprocessen, men ikke som erstatning for biopsi på nuværende tidspunkt. Ved positive biopsier skal patienter, der overskrider tærskelværdierne for sygdom i lavrisikokategorien (dvs. GS > 6, > 3 positive knuder eller en eller flere knuder med en længde > 5 mm), rådes til at få radikal behandling.

Radikal behandling efter VTP-procedure

Sikkerheden ved og virkningen af efterfølgende radikal behandling (kirurgi eller strålebehandling) kendes ikke til bunds. Der foreligger kun begrænsede data om sikkerheden ved og virkningen af radikal prostatektomi efter TOOKAD-VTP. I små kirurgiske serier er der rapporteret om T3-tumorer, positive rande og impotens. I den europæiske fase III-hovedundersøgelse af 24 måneders varighed var der ingen af patienterne, der fik radikal strålebehandling efter TOOKAD-VTP.

Lysfølsomhed

Der er risiko for lysfølsomhed i hud og øjne ved eksponering for lys efter TOOKAD-VTP.

Det er vigtigt, at alle patienter i 48 timer efter proceduren følger nedenstående forholdsregler, hvad angår lys, for at minimere risikoen for skader på hud og øjne.

Patienterne bør undgå eksponering for direkte sollys (herunder gennem vinduer) og alle kraftige lyskilder både indendørs og udendørs. Dette omfatter solarier, kraftige computerskærme og lys i medicinsk udstyr som f.eks. oftalmoskoper, otoskoper og endoskopiapparater (gælder i 48 timer efter VTP-proceduren).

Solcreme beskytter ikke mod nærinfrarødt lys og giver derfor ikke tilstrækkelig beskyttelse.

Hvis patienten fortæller om ubehag i huden eller øjnene under indlæggelsen, skal lysniveauet reduceres, og patienten skal skærmes ekstra godt mod kunstigt og naturligt lys.

De første 12 timer efter VTP-proceduren

Patienten skal bære beskyttelses-solbriller og holdes under lægetilsyn i mindst 6 timer i et rum med dæmpet lys.

Patienten kan udskrives om aftenen samme dag, hvis lægen skønner det forsvarligt.

Patienten skal opholde sig i omgivelser med dæmpet lys, hvor hud og øjne ikke eksponeres for direkte dagslys. Patienten må kun anvende glødepærer med en maksimal effekt på 60 watt eller tilsvarende (dvs. 6 watt for LED-lys, 12 watt for lavenergipærer).

Patienten må gerne se fjernsyn i en afstand af 2 meter, og efter 6 timer må han gerne bruge elektroniske apparater som smartphones, tablets og computere. Hvis patienten bliver nødt til at gå udenfor i dagtimerne, skal han bære beskyttende tøj og effektive beskyttelses-solbriller for at skærme hud og øjne.

12-48 timer efter VTP-proceduren

Patienten må gerne gå udendørs i dagtimerne, men kun i skyggefulde områder eller i overskyet vejr. Han skal have mørkt tøj på og være forsigtig, når han udsætter ansigt og hænder for sollys.

Patienten kan genoptage sine normale aktiviteter og tåle direkte sollys 48 timer efter proceduren.

I de kliniske undersøgelser var der ingen patienter med lysfølsom dermatitis, hudlidelser som f.eks. porfyri eller tidligere følsomhed over for sollys, som fik TOOKAD-behandling. Da virkningen af TOOKAD-indgiften er kort, forventes risikoen for forstærket fototoksicitet imidlertid at være lav, forudsat at patienterne overholder forsigtighedsreglerne med hensyn til lyseksponering til punkt og prikke.

Der kan være øget risiko for øjenlysfølsomhed hos patienter, der har fået intraokulær anti-VEGF-behandling. Patienter, der tidligere har fået anti-VEGF-behandling, skal være særligt omhyggelige med at beskytte øjnene mod lys i 48 timer efter en TOOKAD-injektion. Samtidig anvendelse af systemiske VEGF-hæmmere og TOOKAD anbefales ikke.

For interaktioner med fotosensibiliserende lægemidler, se pkt. 4.5.

Erektile dysfunktion

Erektile dysfunktion kan forekomme, også selvom der ikke er foretaget radikal prostatektomi.

En vis grad af erektil dysfunktion kan forekomme kort efter proceduren og vare i mere end 6 måneder (se pkt. 4.8).

Ekstraprostatisk nekrose

Der kan forekomme ekstraprostatisk nekrose i det periprostatisk fedt, uden at det er forbundet med kliniske symptomer.

Et stort omfang af ekstraprostatisk nekrose er set efter forkert kalibrering af laserens eller ikke-korrekt placering af lysfibre (se pkt. 4.8). Der er således en potentiel risiko for skade i de tilstødende strukturer, f.eks. blæren og/eller endetarmen, og for udvikling af rektouretrale eller udvendige fistler. En blærefistel er set i ét tilfælde på grund af forkert fiberplacering.

Udstyret skal kalibreres omhyggeligt, og guide-softwaren skal anvendes for at reducere risikoen for klinisk signifikant ekstraprostatisk nekrose.

Urinretention/uretrastrikture

Patienter med tidligere uretrastrikture eller problemer med urinflowet kan have øget risiko for nedsat urinflow og urinretention efter TOOKAD-VTP-proceduren. Urinretention lige efter proceduren har skyldtes forbigående prostataødem, og generelt har det kun været nødvendigt at anlægge kateter i kort tid.

Der er set udvikling af nedsat urinflow som følge af uretrastrikture et par måneder efter proceduren. I visse tilfælde tydede den bulbære placering på, at stenosen skyldtes anlæggelse af urinkateter. I andre tilfælde kan uretrastenose have været en sen konsekvens af TOOKAD-VTP-induceret nekrose.

Selvom patienter med eksisterende stenose ikke indgik i de kliniske studier, vurderes det, at der er en potentiel risiko for stenose efter TOOKAD-VTP-proceduren hos sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Urininkontinens

Risikoen for lukkemuskelskade kan minimeres ved omhyggelig planlægning af fiberplaceringen ved brug af guide-softwaren. Svær langsigtet urininkontinens er set hos en patient, der tidligere har fået foretaget transuretral prostatektomi (TURP). Denne hændelse vurderes ikke at være forbundet med en fejlbehæftet procedure, men derimod en eksisterende skade på uretras indre lukkemuskel som følge af TURP-proceduren. TOOKAD-VTP-proceduren er kontraindiceret hos patienter, der tidligere har fået foretaget indgreb i prostata, hvor den indre blæreringsmuskel kan være blevet beskadiget, herunder transuretral resektion af prostata (TURP) ved godartet prostatahypertrofi (se pkt. 4.3).

Inflammatorisk tarmsygdom

TOOKAD-VTP bør kun efter omhyggelig klinisk vurdering administreres til patienter med tidligere aktiv inflammatorisk sygdom i endetarmen eller tilstande, der kan øge risikoen for dannelse af rekto-uretrale fistler (se pkt. 4.3).

Patienter med unormal blodkoagulation

Patienter med unormal blodkoagulation kan udvikle kraftig blødning ved indførelsen af de nåle, der bruges ved placering af lysfibrene. Dette kan også forårsage blå mærker, hæmaturi og/eller lokale smerter. Det forventes ikke, at den forsinkede blodkoagulation vil reducere TOOKAD-VTP-behandlingens virkning, men det anbefales, at medicinske produkter, der påvirker blodkoagulationen, seponeres inden og i perioden umiddelbart efter VTP-proceduren (se pkt. 4.5).

Patienter på kaliumkontrolleret diæt

Denne medicin indeholder kalium, og normalt vil dosen (3,66 mg/kg) være mindre end 1 mmol (39 mg), dvs. i det væsentlige "kaliumfri". Der vil dog være tale om en større dosis hos patienter, der vejer over 115 kg. Der skal tages hensyn til dette hos patienter med nedsat nyrefunktion og patienter på kaliumkontrolleret diæt, hvis det vurderes, at en stigning i serumkalium kan være skadeligt (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

OATP1B1- og OATP1B3-transporterer

In vitro-undersøgelser tyder på, at TOOKAD i terapeutiske koncentrationer sandsynligvis ikke hæmmer cytokrom P450-enzymen, men godt kan hæmme transporterne OATP1B1 og OATP1B3 (se pkt. 5.2).

Interaktionens omfang er ikke undersøgt klinisk, men en forbigående stigning i plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede substrater for OATP1B1 og OATP1B3 kan ikke udelukkes. Brug af lægemidler, der er substrater for OATP1B1 eller OATP1B3 (repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glyburid), hvor der er set koncentrationsafhængige alvorlige bivirkninger, bør undgås på dagen for TOOKAD-infusion og i mindst 24 timer efter administrationen. Samtidig administration skal ske med forsigtighed, og tæt overvågning anbefales.

Fotosensibiliserende lægemidler

Lægemidler med potentiel fotosensibiliserende virkning (f.eks. tetracykliner, sulfonamider, quinoloner, phenothiaziner, sulfonylurinstofholdige hypoglykæmiske midler, thiaziddiuretika, griseofulvin eller amiodaron) bør seponeres mindst 10 dage før og i mindst 3 dage efter TOOKAD-proceduren eller erstattes med andre midler uden fotosensibiliserende egenskaber. Hvis det ikke er muligt at seponere et fotosensibiliserende lægemiddel (f.eks. amiodaron), skal patienterne have at vide, at der kan opstå øget følsomhed over for sollys, og at de kan være nødt til at beskytte sig mod lyseksponering i en længere periode (se pkt. 4.2).

Antikoagulantia og trombocythæmmende midler

Antikoagulantia og trombocythæmmende midler (f.eks. acetylsalicylsyre) bør seponeres mindst 10 dage før TOOKAD-proceduren. Lægemidler, der hæmmer eller reducerer blodpladeaggregationen, bør ikke påbegyndes i mindst 3 dage efter proceduren.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention

Hvis patienten har seksuelt samkvem med fødedygtige kvinder, skal han og/eller hans partner anvende sikker prævention for at undgå graviditet i en periode på 90 dage efter VTP-proceduren.

Graviditet og amning

TOOKAD er ikke indiceret til behandling af kvinder.

Fertilitet

Padeliporfin er ikke testet for reproduktions- og fertilitetstoksicitet.

Alle stadier af spermatogenese er imidlertid observeret hos dyr. Minimal degenerering af det seminiferøse epitel er set hos ét handyr med vakuolisering efter indgift af en høj dosis. Alle disse forandringer vurderedes at være tilfældige og var sandsynligvis relateret til den intravenøse administrationsprocedure.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TOOKAD påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da proceduren gennemføres under fuld narkose, bør patienten ikke udføre komplekse opgaver som at føre motorkøretøj eller betjene maskiner før 24 timer efter indgrebet.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger i kliniske fase II- og III-undersøgelser var forstyrrelser i urinvejene og det reproduktive system: dysuri (25,1 %), erektil dysfunktion (21,1 %), hæmaturi (19,6 %), smerter/hæmatom i perineum (15,3 %), urinretention (13,3 %), vandladningstrang (9,0 %), pollakisuri (7,3 %), urinvejsinfektion (5,5 %), inkontinens (5,3 %) og manglende ejakulation (5,0 %).

Der sås også uspecifikke symptomer, der sandsynligvis var relateret til den fulde narkose: forbigående generel amnesi, bradykardi, sinusarytmi, atrieflimren, hypotension, bronkospasme, svælgbetændelse, tilstopning af luftvejene, kvalme, opkastning, forstoppelse, pyreksi, procedurerelateret hypotension. Der sås også tilfælde af levertoksicitet (1,5 %), f.eks. forhøjede transaminaser. Alle tilfælde var milde.

Oversigt over bivirkninger

Indberettede bivirkninger er opstillet nedenfor i tabel 1 efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver hyppighed er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger, der vurderes at være forbundet med TOOKAD og/eller det medicinske udstyr og/eller undersøgelsesprocedurerne i den samlede sikkerhedsanalyse (N = 398)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning:
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urogenital infektion ¹
	Ikke almindelig	Prostata-absces
Psyriske forstyrrelser	Ikke almindelig	Nedsat libido
		Emotionelle forstyrrelser
		Enkoprese
Nervesystemet	Ikke almindelig	Hovedpine
		Svimmelhed
		Iskias
		Sensoriske forstyrrelser
		Myrekryb
Øjne	Ikke almindelig	Øjenirritation
		Fotofobi
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hæmatom
		Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Belastningsdyspnø
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Hæmorider
		Anorektalt ubehag ²
		Mavesmerter
		Rektal blødning ³
	Ikke almindelig	Ubehag i maven
		Unormal afføring
		Diarré
Lever og galdeveje	Almindelig	Levertoksicitet ⁴
Hud og subkutane væv	Almindelig	Ekkymose
	Ikke almindelig	Udslæt
		Erytem
		Tør hud
		Pruritus
		Depigmentering
		Hudreaktioner
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Rygsmertter ⁵
	Ikke almindelig	Smerter i lysken
		Muskelblødning
		Hæmartron
		Muskuloskeletale smerter
		Ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Urinretention
		Hæmaturi
		Dysuri ⁶
		Vandladningsforstyrrelser ⁷
	Almindelig	Uretrastenose
		Urininkontinens ⁸
	Ikke almindelig	Ureterblødning
		Uretrablødning
		Urinvejsinfektion

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning:
Det reproduktive system og mammae	Meget almindelig	Smerter i perineum ⁹
		Seksuel dysfunktion hos mænd ¹⁰
	Almindelig	Prostatitis
		Smerter i kønsdelene ¹¹
		Smerter i prostata ¹²
		Hæmospermi
	Ikke almindelig	Genital hæmoragi
		Hævelser i penis ¹³
		Prostatablødning
		Hævede testikler
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
	Ikke almindelig	Asteni
		Smerter omkring kateteret
		Laserapparatsvigt
		Blå mærker ved infusionsstedet
		Knudedannelse
		Smerter
		Erytem ved applikationsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Unormal blodkoagulation ¹⁴
	Ikke almindelig	Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet
		Forhøjede triglycerider i blodet
		Forhøjet gammaglutamyltransferase
		Forhøjet kolesterol i blodet
		Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet
		Nedsat kalium i blodet
		Forhøjet lavdensitetslipoprotein
		Forhøjet neutrofil
		Forhøjet PSA
		Vægttab
		Forhøjet antal hvide blodlegemer
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Perineumlæsion ¹⁵
	Ikke almindelig	Gentaget kirurgisk indgreb
		Kontusion
		Urinlækage efter indgrebet
		Indgrebsrelaterede smerter
		Udflåd efter indgrebet
		Fald

Nedenstående termer dækker en gruppe relaterede bivirkninger, der mere beskriver en medicinsk tilstand end en enkelt bivirkning.

¹ Urogenital infektion (urinvejsinfektion, orchitis, epididymitis, cystitis).

² Anorektalt ubehag (proktalgi, rektal tenesmi).

³ Rektal blødning (anal blødning).

⁴ Levertoksicitet (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase).

⁵ Rygsmerter (intervertebral diskusprotrusion).

⁶ Dysuri (smerter i blæren, blærespasmer, hypertonisk blære, uretraspasmer, smerter i urinvejene).

⁷ Vandladningsforstyrrelser (vandladningstrang, pollakisuri, nykturi, nedsat urinflow, urinvejsblokering).

⁸ Urininkontinens (urgeinkontinens, inkontinens, stressurininkontinens).

⁹ Smerter i perineum (smerter i underlivet).

¹⁰ Seksuel dysfunktion hos mænd (erektil dysfunktion, manglende ejakulation, dysparauni, ejakulationsforstyrrelser, hypospermi, smertefuld ejakulation, retrograd ejakulation, seksuel dysfunktion, nedsat sædvolumen).

¹¹ Smerter i kønsdelene (smerter i penis, smerter i testiklerne, smerter i skrotum, ikke-infektøs orchitis, inflammation i sædstrengen, genital kontusion).

¹² Smerter i prostata (prostatisme, prostataforstyrrelser, prostatafibrose).

¹³ Hævelser i penis (balanopostitis).

¹⁴ Unormal blodkoagulation (forhøjet fibrin D-dimer, forlænget aPTT, forhøjet INR).

¹⁵ Perineumlæsion (hæmatom efter indgrebet, nekrose, hæmatom i perineum, hæmatom i underlivet).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Erektile dysfunktion

I den europæiske fase III-undersøgelse oplevede 60 patienter i TOOKAD-VTP-gruppen (30,5 %) erektil dysfunktion, og 16 (8,1 %) oplevede manglende ejakulation. 53 (26,9 %) patienter oplevede erektil dysfunktion i over 6 måneder; hos 34 (17,3 %) af disse havde den erektile dysfunktion ikke fortaget sig ved undersøgelsens afslutning. Når analysen blev begrænset til patienter, der fik foretaget unilateral VTP, oplevede 33 (16,8 %) patienter erektil dysfunktion i over 6 måneder; hos 17 (8,6 %) af disse havde den erektile dysfunktion ikke fortaget sig ved undersøgelsens afslutning.

Urinretention

I den europæiske fase III-undersøgelse oplevede 30 patienter urinretention (15,2 %). Den mediane tid til debut af urinretention var 3 dage (1-417). Den mediane varighed var 10 dage (1-344).

Urogenitale infektioner

De hyppigste infektioner er orchitis, epididymitis og urinvejsinfektioner, herunder cystitis. I den europæiske fase III-undersøgelse oplevede 20 patienter i TOOKAD-VTP-gruppen (10,2 %) urogenital infektion. Hos 5 patienter (2,5 %) vurderedes infektionen at være alvorlig. Den mediane tid til debut af urogenitale infektioner var 22,5 dage (4-360). Den mediane varighed var 21 dage (4-197).

Urininkontinens

I den europæiske fase III-undersøgelse oplevede 25 patienter (12,7 %) urininkontinens (herunder inkontinens, stressurininkontinens og urgeinkontinens). Den mediane tid til debut af urininkontinens var 4 dage (1-142). Hos 18 patienter fortog denne bivirkning sig efter en median varighed på 63,5 dage (1-360); hos 7 patienter havde den ikke fortaget sig ved forsøgets afslutning. Kun 1 patient (0,5 %) havde svær urininkontinens (grad 3). Det var ikke nødvendigt at operere nogen af disse patienter for inkontinens.

Perineumlæsion, smerter i perineum og prostatitis

Perineumlæsion og smerter i perineum sås hos 46 patienter (23,4 %) i den kontrollerede europæiske fase III-undersøgelse. I nogle tilfælde var smertelindring nødvendigt ved smerter i perineum eller anorektalt ubehag. Én patient havde grad 3-smerter i perineum, der startede 35 uger efter VTP-proceduren, og som varede i ca. 35 uger, før de fortog sig uden sequelae.

Prostatitis sås hos 7 patienter (3,6 %) i den kontrollerede europæiske fase III-undersøgelse. Én patient havde alvorlig grad 3-prostatitis, der startede 4 dage efter VTP-proceduren, og som varede i 31 dage, før tilstanden fortog sig uden sequelae.

Uretrastenose

I den europæiske fase III-hovedundersøgelse sås moderat eller svær uretrastenose hos 2 patienter (1,0 %) 5-6 måneder efter proceduren. Dette krævede uretradilatation (se pkt. 4.4).

Yderligere bivirkninger i fase II-undersøgelserne af prostatacancer – særlig tilladelse

Ekstraprostatisk nekrose

To tilfælde af omfattende ekstraprostatisk nekrose sås som følge af forkert laserkalibrering, uden kliniske sequelae. Ét tilfælde af udvendige uretrafistler sås som følge af forkert fiberplacering (se pkt. 4.4).

Fototoksicitet

Der er rapporteret om ét tilfælde af iskæmisk optisk grad 3-neuropati 33 dage efter VTP-proceduren hos en patient behandlet med TOOKAD i en dosis på 2 mg/kg. Tilstanden fortog sig og efterlod en lille defekt i synsfeltet.

Prostata-absces

Der er rapporteret om én alvorlig bivirkning med svær prostata-absces i en undersøgelse foretaget i Latinamerika hos en patient, der fik foretaget en unilateral VTP-procedure. Tilstanden fortog sig i løbet af tre dage.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger kun begrænsede kliniske oplysninger om overdosering af TOOKAD. Raske forsøgspersoner er blevet eksponeret for doser på op til 15 mg/kg padeliporfindikalium (svarende til 13,73 mg/kg padeliporfin) uden lysaktivering, og 23 patients er blevet behandlet med 6 mg/kg padeliporfindikalium (svarende til 5,49 mg/kg padeliporfin) uden signifikante sikkerhedsproblemer. En forlænget fotosensibilisering er dog mulig, og beskyttelsesforanstaltningerne mod lyseksponering bør opretholdes i yderligere 24 timer (se pkt. 4.4).

En overdosering af laserlys kan øge risikoen for uønsket ekstraprostatisk nekrose (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, sensibilatorer til fotodynamisk/stråleterapi, ATC-kode: L01XD07

Virkningsmekanisme

Padeliporfin forbliver i det vaskulære system. Når padeliporfin aktiveres med laserlys med en bølgelængde på 753 nm, udløser det en kaskade af patofysiologiske hændelser, der fører til fokal nekrose i løbet af et par dage. Når der sker aktivering inde i de belyste tumorkar, dannes der iltradikaler ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$), som forårsager lokal hypoksi, der igen inducerer frigivelse af nitrogenoxid ($\bullet\text{NO}$)-radikaler. Dette giver forbigående arterieudvidelse, der fører til frigivelse af vasokonstriktoren endotelin-1. Iltradikalernes hurtige forbrug af $\bullet\text{NO}$ -radikalerne fører til dannelse af reaktive nitrogener (RNS) (f.eks. peroxynitrit) parallelt med arteriekonstriktion. Desuden menes nedsat deformabilitet at forstærke erythrocytternes aggregationsevne, og dannelsen af blodkoageler i grænsefladen mellem arterieforsyningen (tilførende arterier) og tumorens mikrokredsløb fører til okklusion af tumorkarrene. Dette forstærkes af RNS-induceret endotelcelle-apoptose og initiering af selvudløst tumorcelle-nekrose ved peroxidering af cellemembranen.

Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med lokaliseret prostatacancer, der fik TOOKAD-VTP, sås nekrose på dag 7 konstateret ved MR-scanning (magnetisk resonansscanning). Der var korrelation mellem den samlede afgivne energi og omfanget af nekrose, der sås på dag 7. Lysdensitetsindekset (LDI) svarer til forholdet mellem den kumulative længde af de belyste fiberspidser (cm) og volumenet (cc) af den målzone, der skal behandles. Målzonen svarer til lappen med de positive biopsier. Målzonens volumen måles efter afgrænsning af prostata ved brug af guide-softwaren. Under behandlingsforhold svarende til $\text{LDI} \geq 1$ i fase II-undersøgelser sås et gennemsnitligt nekroseomfang i målzonen dag 7 på $89\% \pm 20,75$ ved unilateral behandling. $\text{LDI} \geq 1$ var forbundet med et større nekroseomfang ved MR-scanningen dag 7

og en større andel af patienter med negativ biopsi efter 6 måneder sammenholdt med LDI < 1 (se pkt. 4.2).

Der var ingen signifikant korrelation mellem procentandelen af prostatanektrose ved MR-scanningen dag 7 og sandsynligheden for negativ prostatabiopsi ved opfølgningen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Fase III-undersøgelse (PCM301)

Den åbne fase III-hovedundersøgelse (PCM301), der blev gennemført i 10 europæiske lande, randomiserede 413 patienter til TOOKAD-VTP-gruppen eller AS-gruppen (Active Surveillance).

De vigtigste inklusionskriterier var prostatacancer i lavrisikokategorien med prostata-adenokarcinom med en Gleason-score på maks. 3 + 3, to-tre cancerpositive knuder, der hver især har en længde på maks. 5 mm (mindst 3 mm for patienter med kun én positiv knude), klinisk stadie op til T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, prostatavolumen ≥ 25 cc og < 70 cc.

De vigtigste eksklusionskriterier var tidligere eller nuværende behandling for prostatacancer, operation for godartet prostatahypertrofi, forventet levetid under 10 år, medicinske tilstande, der udelukker brug af fuld narkose.

VTP-proceduren bestod af 10 minutters intravenøs injektion af 4 mg/kg TOOKAD efterfulgt af 22 minutter og 15 sekunders belysning med 753 nm laserlys ved 200 J/cm fiber afgivet ved brug af interstitielle optiske fibre, indført transperinealt i prostata. Ved unilateral sygdom blev der givet fokal behandling af én lap. Ved bilateral sygdom (opdaget ved inklusionen eller opfølgningen) blev der givet bilateral behandling, enten samtidigt eller efter hinanden. Genbehandling af lapper, der var cancerpositive ved kontrolbesøget efter 12 måneder, var tilladt.

AS (Active Surveillance) omfattede serielle målinger af absolut PSA og ultralydsguidet prostatabiopsi efter 12 og 24 måneder.

Undersøgelsen havde to co-primære endepunkter for TOOKAD-VTP sammenholdt med AS:

- A: Fravær af manifest cancer baseret på histologi efter 24 måneder
- B: Forskelle i forekomst af behandlingssvigt i forbindelse med observeret sygdomsprogression fra prostatacancer af lav risiko til prostatacancer af moderat eller højere risiko. Prostatacancer af moderat eller højere risiko var defineret ved ét af følgende: > 3 manifest cancerpositive knuder; primært eller sekundært Gleason-mønster ≥ 4; mindst 1 knudelængde > 5 mm; PSA > 10 ng/ml i 3 på hinanden følgende målinger; prostatacancer i stadie T3; metastaser; prostatacancerrelateret død.

Alle patienter havde en Gleason-score ≤ 3 + 3 ved *baseline*.

Tabellerne viser også resultaterne fra patienter, der opfylder indikationskriterierne (patienter med unilateral lokaliseret prostatacancer i lavrisikokategorien udelukkede prostatacancer af meget lav risiko)

Tabel 2 viser *baseline*-karakteristika pr. gruppe.

Tabel 2: PCM301 – Baseline-karakteristika pr. gruppe for ITT-populationen (Intention-To-Treat) og patienter, der opfylder indikationskriterierne

Karakteristika	ITT-population		Patienter, der opfylder indikationskriterierne	
	TOOKAD-VTP-gruppe N = 206	AS-gruppe N = 207	TOOKAD-VTP-gruppe N = 80	AS-gruppe N = 78
Alder (år)				
Gennemsnit (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Interval: min., maks.	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Patienter i alderen > 75 år, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Unilateral sygdom, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Bilateral sygdom, 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)
Samlet antal positive knuder				
Gennemsnit (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Interval: min., maks.	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Estimeret prostatavolumen (cc)				
Gennemsnit (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Interval: min., maks.	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Gennemsnit (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Interval: min., maks.	0,1; 10,0	0,5; 10,0	1,0; 10,0	3,1; 10,0

Ud af de 206 forsøgspersoner, der var randomiseret til TOOKAD-VTP, var der 10, som ikke modtog behandling af forskellige grunde, herunder udtrædelse af undersøgelsen, opfyldelse af eksklusionskriterierne, manglende compliance og andre medicinske hændelser.

Tabel 3 beskriver de co-primære effektmål i hele prostata og i den behandlede lap (ITT-population og patienter, der opfylder indikationskriterierne).

Tabel 3: PCM301 – Co-primære effektmål – Hele prostata og behandlet lap/behandlede lapper* – ITT-population og patienter, der opfylder indikationskriterierne

Antal forsøgspersoner med	ITT-population		Patienter, der opfylder indikationskriterierne	
	TOOKAD-VTP-gruppe N = 206	AS-gruppe N = 207	TOOKAD-VTP-gruppe N = 80	AS-gruppe N = 78
A: Fravær af manifest cancer baseret på histologi efter 24 måneder				
Negativ biopsi, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Negativ biopsi i den behandlede lap*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Intet biopsiresultat, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Forsøgspersoner, der fik radikal behandling med deraf følgende manglende biopsi, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Andre grunde ^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 den behandlede lap*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Risiko-ratio (95 %-KI) = 3,62 (2,50-5,26); p-værdi < 0,001 ^b Risiko-ratio (95 %-KI) = 3,24 (2,41-4,36); p-værdi < 0,001 ^c Blandt de 60 patienter, der fik radikal behandling, fik 5 foretaget biopsi efter 24 måneder ^d F.eks.: Udtrædelse af undersøgelsen, medicinske årsager, nej tak fra forsøgspersonen ^e Risiko-ratio (95 %-KI) = 4,39 (2,18-8,83); p-værdi < 0,001 ^f Risiko-ratio (95 %-KI) = 4,61 (2,60-8,16); p-værdi < 0,001				
B: Forskelle i forekomst af behandlingssvigt i forbindelse med observeret sygdomsprogression				
Antal forsøgspersoner, hvor der sås sygdomsprogression efter 24 måneder, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progression til Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Antal forsøgspersoner, hvor der sås sygdomsprogression i den behandlede lap efter 24 måneder, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Justeret hazard ratio (95 %-KI) = 0,34 (0,24-0,46); p-værdi ≤ 0,001 ^h Justeret hazard ratio (95 %-KI) = 0,31 (0,20-0,50); p-værdi ≤ 0,001 ⁱ Justeret hazard ratio (95 %-KI) = 0,17 (0,12-0,27); p-værdi ≤ 0,001 ^j Justeret hazard ratio (95 % CI) = 0,11 (0,05-0,25); p-værdi ≤ 0,001				

* De behandlede lapper i AS-gruppen var defineret som lapper med sygdom ved *baseline*.

Et andet formål var at bestemme forskellen på de to grupper, hvad angår hyppigheden af efterfølgende radikal behandling for prostatacancer. Ud af de 58 patienter i TOOKAD-VTP-gruppen, der oplevede progression, var der kun 11, der gennemgik radikal behandling; 18 patienter gennemgik endnu en VTP-procedure, og 29 havde ikke fået yderligere behandling ved undersøgelsens afslutning. Ud af de 121 patienter i AS-gruppen, der oplevede progression, gennemgik 54 radikal behandling, og 67 havde ikke fået nogen aktiv behandling ved undersøgelsens afslutning. Patienterne i AS-gruppen fik ikke tilbudt efterfølgende VTP. I vurderingen af den overordnede tolerabilitet efter 24 måneder blev inkluderede patienter, der gennemgik radikal behandling, også talt med i scoringen af prostatasymptomer og erektil funktion.

Tabel 4: PCM301 – Antal forsøgspersoner, der har fået radikal behandling efter 24 måneder – ITT-populationen og patienter, der opfylder indikationskriterierne

Karakteristika	ITT-population		Patienter, der opfylder indikationskriterierne	
	TOOKAD-VTP-gruppe N = 206	AS-gruppe N = 207	TOOKAD-VTP-gruppe N = 80	AS-gruppe N = 78
Antal forsøgspersoner, der startede i radikal behandling, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Antal forsøgspersoner, der startede i radikal behandling efter progression, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Effekt på urinvejsmorbidity (IPSS) og erektil funktion (IIEF) efter TOOKAD-VTP

Som det fremgår af tabel 5 vedrørende PCM301-undersøgelsen, viste IPSS-scoren (International Prostate Symptoms Score) en moderat stigning 7 dage efter VTP-proceduren i såvel ITT-populationen som hos de patienter, der opfylder indikationskriterierne. Der sås en bedring efter 3 måneder, idet værdierne var vendt tilbage til *baseline*-niveauet efter 6 måneder, og der sås yderligere bedring frem til måned 24. I AS-gruppen blev IPSS-scoren en smule ringere over tid frem til måned 24.

Tabel 5: PCM301 – Effekt på urinvejsmorbidity (IPSS) – ITT-population og patienter, der opfylder indikationskriterierne

	ITT-population				Patienter, der opfylder indikationskriterierne			
	TOOKAD-VTP-gruppe		AS-gruppe		TOOKAD-VTP-gruppe		AS-gruppe	
	n	Gennemsnitlig score (SD)	n	Gennemsnitlig score (SD)	n	Gennemsnitlig score (SD)	n	Gennemsnitlig 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)

*Scorerne i måned 24 omfatter patienter, der gennemgik radikal behandling

Som det fremgår af tabel 6 vedrørende VTP-gruppen i PCM301-undersøgelsen, viste IIEF-15-spørgeskemaet (International Index of Erectile Function med 15 spørgsmål), hvad angår erektil funktion, et markant fald 7 dage efter VTP-proceduren efterfulgt af en bedring i de følgende måneder frem til måned 24 i ITT-populationen og hos de patienter, der opfylder indikationskriterierne.

Tabel 6: PCM301 – Effekt på erektil funktion (IIEF) – ITT-population og patienter, der opfylder indikationskriterierne

	ITT-population				Patienter, der opfylder indikationskriterierne			
	TOOKAD-VTP-gruppe		AS-gruppe		TOOKAD-VTP-gruppe		AS-gruppe	
	n	Gennemsnitlig score (SD)	n	Gennemsnitlig score (SD)	n	Gennemsnitlig score (SD)	n	Gennemsnitlig 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)

*Scorerne i måned 24 omfatter patienter, der gennemgik radikal behandling

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

TOOKAD's farmakokinetiske egenskaber er undersøgt hos 42 raske mænd (uden lysaktivering) og hos 70 patienter med lokaliseret prostatacancer (efter lysaktivering).

Fordeling

Hos raske mænd lå den gennemsnitlige fordelingsvolumen på 0,064-0,279 l/kg ved doseringer fra 1,25-15,0 mg/kg padeliporfindikalium, hvilket peger på fordeling i den ekstracellulære væske. En tilsvarende gennemsnitlig fordelingsvolumen sås hos patienter med lokaliseret prostatacancer, der var behandlet med 2 og 4 mg/kg padeliporfindikalium (0,09-0,10 l/kg).

Padeliporfindikalium har en høj bindingsgrad til humane plasmaproteiner (99 %).

In vitro-undersøgelser tyder på, at TOOKAD sandsynligvis ikke er et substrat for de hepatiske *uptake*-transportere OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 og BSEP.

Biotransformation

Der er set minimal metabolisering af padeliporfin i metabolismeundersøgelser af humane levermikrosomer og S9-fraktioner *in vitro*. Der sås ingen metabolitter af padeliporfin i disse undersøgelser.

Der er ikke udført *in vitro*- eller *in vivo*-undersøgelser med radioaktivt mærket padeliporfin. Derfor kan en vis *in vivo*-metabolisering af padeliporfin ikke udelukkes fuldstændigt.

In vitro-undersøgelser tyder på, at TOOKAD sandsynligvis ikke er en hæmmer af CYP450-enzymet.

In vitro-undersøgelser tyder på, at TOOKAD ikke hæmmer P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP og BSEP, men at TOOKAD kan hæmme både OATP1B1- og OATP1B3-transportere (se pkt. 4.5).

Elimination

Clearance af padeliporfindikalium hos raske mænd behandlet med fra 1,25 mg/kg op til 15,0 mg/kg padeliporfindikalium var på 0,0245-0,088 l/t/kg. Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse (pop PK) er den estimerede halveringstid $1,19 \pm 0,08$ ved 4 mg/kg padeliporfindikalium. Et tilsvarende gennemsnitligt clearance-interval sås hos patienter med lokaliseret prostatacancer, der var behandlet med 4 mg/kg og 2 mg/kg padeliporfindikalium (0,04-0,06 l/t/kg). Urinudskillelsen af padeliporfin hos raske forsøgspersoner var meget lav (< 0,2 % af dosen). I betragtning af den molekylære masse og den meget lave urinudskillelse af molekylet er fækal elimination den mest sandsynlige eliminationsvej hos mennesker.

Ældre

Det er kun meget få patienter over 75 år, der har deltaget i undersøgelser, hvor der er foretaget farmakokinetiske målinger, så det vides ikke, om der er en forskel mellem ældre patienter og patienter under 75 år (se pkt. 4.2 og 5.1).

Linearitet/non-linearitet

Hos raske mænd fremgik det, at $C_{\max}$ var lineær fra 1,25-15,0 mg/kg padeliporfindikalium henover det terapeutiske interval.

Kovariaters indvirkning på farmakokinetiske egenskaber

Indvirkningen af alder, vægt og etnisk oprindelse er undersøgt hos raske forsøgspersoner og patienter. Resultaterne af pop PK-analysen viste, at alder, etnisk oprindelse, helbredsstatus og leverfunktionsmarkører sandsynligvis ikke har en væsentlig eller biologisk signifikant indvirkning på TOOKAD's farmakokinetik.

Patienternes legemsvægt (interval 60-120 kg) udviste en mindre indvirkning på TOOKAD's farmakokinetiske parametre ved doser op til 5 mg/kg padeliporfindikalium.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

I *in vitro*-test af genotoksicitet udviste padeliporfin et svagt potentiale for at inducere klastogenicitet ved eksponering for ultraviolet lys (UV); dette korrelerer med virkningsmekanismen (dannelse af reaktive oxygen).

Det er påvist, at padeliporfin er cytotoxisk ved tilstedeværelse af UVA-stråler (*in vitro*), og padeliporfin vurderes at være fototoxisk hos marsvin (*in vivo*).

Der er ikke udført karcinogenicitets- og reproduktionstoksicitetsstudier med padeliporfin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Ubrudt hætteglas

5 år

Efter rekonstitution

TOOKAD's kemiske og fysiske stabilitet efter rekonstitution med glucoseopløsning 5 % i hætteglasset opretholdes i 8 timer ved 15-25 °C og ved 5 °C ± 3 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og opbevaringsforholdene før ibrugtagning brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

TOOKAD 183 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Ravgult type I-hætteglas, forsynet med en gummiprop og aluminiumsforsegling samt en afrikelig hætte af blå plast, indeholdende 183 mg padeliporfin.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

TOOKAD 366 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Ravgult type I-hætteglas, forsynet med en gummiprop og aluminiumsforsegling samt en afrikelig hætte af hvid plast, indeholdende 366 mg padeliporfin.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forberedelsen af opløsningen skal ske i et rum med dæmpet lys.

TOOKAD forberedes ved at rekonstituere pulveret til injektionsvæske med:

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

Hætteglasset skal derefter drejes forsigtigt rundt i 2 minutter. Hver ml opløsning indeholder herefter 9,15 mg padeliporfin. Hætteglasset skal stå og hvile sig i 3 minutter uden yderligere drejebevægelser. På grund af TOOKAD's fotosensibiliserende egenskaber skal hætteglassets indhold derefter overføres til en uigennemsigtig sprøjte, der skal holdes i lodret position i 3 minutter for at sikre, at eventuelt skum forsvinder. Et injektionsfilter på 0,22 µm og en uigennemsigtig slange skal anvendes ved administrationen af lægemidlet til patienten. Sprøjten skal derefter håndteres i henhold til de gængse procedurer.

Den rekonstituerede opløsning er mørk. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og opbevaringsforholdene før ibrugtagning brugerens ansvar.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxembourg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. november 2017

Dato for seneste fornyelse: 26. september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

LIOF-PHARMA S.L.
c/ Hermanos Lumiere 5
Parque Tecnológico Miñano
01510 Alava
Spanien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden TOOKAD lanceres i de enkelte medlemsstater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå en aftale med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af informationsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og lignende.

Formålet med informationsmaterialet er at øge bevidstheden og informere om tegn og symptomer på en række vigtige identificerede risici ved padeliporfin, herunder lysfølsomhed, om de eksisterende terapeutiske tilgange (herunder VTP med TOOKAD) ved behandling af denne type prostatacancer samt om mulige fordele, risici og usikkerheder ved VTP med TOOKAD.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og alle patienter/omsorgspersoner, der forventes at skulle ordinere og bruge TOOKAD, i alle de

medlemsstater, hvor TOOKAD markedsføres, har adgang til eller får udleveret følgende informationsmateriale:

- Patientvejledning
- Retningslinjer for læger

Patientvejledningen vedrørende TOOKAD bør indeholde følgende vigtige elementer:

- Oplysninger om de eksisterende terapeutiske tilgange (herunder VTP med TOOKAD) ved behandling af denne type prostatacancer
- Oplysninger om mulige fordele, risici og usikkerheder ved VTP med TOOKAD, herunder usikkerhed med hensyn til den langsigtede fordel ved TOOKAD, usikkerhed med hensyn til den langsigtede sikkerhed ved TOOKAD og virkning/sikkerhed ved eventuelle yderligere nødvendige behandlinger som f.eks. radikal prostatektomi
- Oplysninger om bivirkninger og sandsynligheden for at få dem, herunder erektil dysfunktion, urininkontinens, urinretention/uretrastriktur og lysfølsomhed, samt om nødvendigheden af, at patienterne træffer forholdsregler for at beskytte sig mod lys i 48 timer efter proceduren.

Retningslinjerne til læger om TOOKAD bør indeholde følgende vigtige elementer:

- Behandlingsmulighederne (herunder VTP med TOOKAD) for denne type prostatacancer og de mulige fordele, risici og usikkerheder ved VTP med TOOKAD:
 - Information om, at der kun foreligger begrænsede data fra to år efter TOOKAD-VTP-proceduren, og at oplysninger om den langsigtede virkning og sikkerhed ved TOOKAD-VTP derfor ikke er tilgængelige aktuelt
 - Information om, at oplysninger om virkning/sikkerhed ved eventuelle efterfølgende nødvendige behandlinger som f.eks. radikal prostatektomi i øjeblikket mangler
- Forklaring af, hvad VTP-proceduren går ud på, herunder nødvendigheden af at træffe forholdsregler for at beskytte patienten mod lys i 48 timer efter proceduren på grund af TOOKAD's fotosensibiliserende virkning samt af at udlevere et eksemplar af indlægssedlen for TOOKAD til patienterne inden VTP-proceduren
- Forklaring af, hvilke bivirkninger patienterne kan forvente, og sandsynligheden for, at de får dem
- Forklaring af proceduren samt relevante data vedrørende TOOKAD's virkning og sikkerhed ved hjælp af enkle grafiske fremstillinger i patientvejledningen.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at undersøge den langsigtede virkning af TOOKAD og dets indvirkning på sygdomsprogression nærmere, herunder den mulige indvirkning på effekten af efterfølgende radikal terapi hos patienter med lavrisiko-prostatakræft (gælder ikke prostatacancer af meget lav risiko), samt for at karakterisere den langsigtede sikkerhed ved TOOKAD nærmere skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et langvarigt observationelt kohorte-studie af patienter med unilateral, lokaliseret lavrisiko-prostatacancer behandlet med TOOKAD-VTP (CLIN1501 PCM401).	Indsendelse af endelige resultater af studiet: 30. juni 2028

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TOOKAD 183 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
padeliporfin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 183 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).
1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 9,15 mg padeliporfin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestof: Mannitol

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1228/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TOOKAD 183 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
padeliporfin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 183 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).
1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 9,15 mg padeliporfin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestof: Mannitol

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1228/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TOOKAD 366 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
padeliporfin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 366 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).
1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 9,15 mg padeliporfin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesstof: Mannitol

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1228/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TOOKAD 366 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
padeliporfin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 366 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).
1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 9,15 mg padeliporfin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesstof: Mannitol

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1228/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

TOOKAD 183 mg pulver til injektionsvæske, opløsning TOOKAD 366 mg pulver til injektionsvæske, opløsning padeliporfin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får TOOKAD
3. Sådan får du TOOKAD
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

TOOKAD er et lægemiddel, der indeholder padeliporfin (som kaliumsalt). Det anvendes til at behandle voksne mænd med lokaliseret lavrisiko-prostatakræft i kun én lap ved hjælp af en teknik, der hedder *Vascular-Targeted Photodynamic* (VTP)-behandling. Behandlingen udføres under fuld bedøvelse (ved hjælp af lægemidler, der får dig til at sove, så du ikke mærker smerter og ubehag).

Der anvendes hule nåle til at indsætte fibre det rigtige sted i din prostata. Når TOOKAD er administreret, skal det aktiveres ved hjælp af laserlys, der sendes gennem en fiber, som målretter lyset mod kræftknuden. Det aktiverede lægemiddel får derefter kræftcellerne til at dø.

2. Det skal du vide, før du får TOOKAD

Du må ikke få TOOKAD

- hvis du er allergisk over for padeliporfin eller et af de øvrige indholdsstoffer i TOOKAD (angivet i punkt 6)
- hvis du har gennemgået en procedure til behandling af godartet prostataforstørrelse, herunder såkaldt transuretral resektion af prostata (TURP), dvs. fjernelse af prostatavæv gennem urinrøret
- hvis du aktuelt får eller tidligere har fået behandling for prostatakræft
- hvis du er blevet diagnosticeret med et problem med leveren, der hedder kolestase
- hvis du oplever en forværring af inflammatorisk sygdom i endetarmen
- hvis du ikke kan tåle fuld bedøvelse eller invasive indgreb.

Advarsler og forsigtighedsregler

TOOKAD må kun anvendes af personale, der er oplært i VTP-proceduren.

Tal med lægen eller sygeplejersken:

- hvis din hud er irriteret, hvis du har problemer med at se, eller hvis dine øjne er irriterede efter VTP-proceduren
- hvis du oplever vanskeligheder med at få eller holde en rejsning
- hvis du føler unormale smerter efter VTP-proceduren
- hvis du tidligere har oplevet en forsnævring af urinrøret eller problemer med urinflowet

- hvis du oplever ufrivillig vandladning efter VTP-proceduren
- hvis du har haft en aktiv inflammatorisk tarmsygdom eller andre lidelser, der kan øge risikoen for, at der opstår en unormal forbindelse mellem endetarmen og urinrøret (rekto-uretral fistel)
- hvis du har unormal blodstørkning
- hvis du har nedsat nyrefunktion, eller hvis du følger en kaliumfattig diæt.

Der foreligger kun begrænsede data ud over to år efter VTP-proceduren, og derfor er der p.t. ingen tilgængelige oplysninger om, hvorvidt fordelene ved TOOKAD-VTP er langvarige.

Hvis du har behov for yderligere behandling, findes der indtil videre kun begrænsede oplysninger om, hvorvidt TOOKAD-VTP påvirker effekten og sikkerheden ved andre behandlinger (f.eks. kirurgisk fjernelse af prostata eller strålebehandling).

Lysfølsomhed

Eksponering for stærkt lys kan medføre hudreaktioner og ubehag i øjnene, mens TOOKAD er i blodbanen.

Du bør i 48 timer efter proceduren undgå eksponering for direkte sollys (herunder gennem vinduer) og alle kraftige lyskilder både indendørs og udendørs. Dette omfatter solarier, kraftigt lys fra computerskærme (se forsigtighedsreglerne nedenfor) og undersøgelseslamper fra medicinsk udstyr.

Solcreme beskytter dig ikke mod den type lys, der kan medføre problemer efter proceduren (såkaldt nær-infrarødt lys).

Hvis du oplever ubehag i huden eller øjnene, mens du er på hospitalet, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, så lyset kan dæmpes, og der kan tages ekstra forholdsregler for at beskytte dig mod kunstigt og naturligt lys.

De første 12 timer efter VTP-proceduren

Efter proceduren skal du bære beskyttelses-solbriller og holdes under lægetilsyn i mindst 6 timer i et rum med dæmpet lys.

Hospitalspersonalet vil vurdere, om du kan udskrives om aftenen efter behandlingen. Alt efter din tilstand, hvis du f.eks. ikke er kommet dig helt over bedøvelsen, kan det være, at du skal blive natten over.

Du skal fortsat opholde dig i dæmpet lys uden at eksponere din hud og dine øjne for dagslys. Du må kun anvende pærer med en maksimal effekt på 60 watt (for glødepærer), 6 watt (for LED-lys) eller 12 watt (for lavenergipærer). Du må gerne se fjernsyn i en afstand af 2 meter, og fra 6 timer efter proceduren må du gerne bruge elektroniske apparater som smartphones, tablets og computere. Hvis du får brug for at gå ud i løbet af dagen, skal du bruge beskyttelsestøj og solbriller med høj beskyttelse for at beskytte din hud og dine øjne.

12-48 timer efter VTP-proceduren

Du må gerne gå udendørs i dagtimerne, men kun i skyggefulde områder eller i overskyet vejr. Du skal bære mørkt tøj og sørge for at beskytte dit ansigt og dine hænder mod sollys.

48 timer efter proceduren kan du genoptage dine normale aktiviteter, og du må gerne blive eksponeret for sollys.

Ingen patienter med lysfølsomhedstilstande som f.eks. porfyri, tidligere følsomhed over for sollys eller lysfølsom dermatitis har fået TOOKAD i kliniske undersøgelser. Da virkningen af TOOKAD-indgiften er kort, forventes risikoen for forstærket fototoksicitet imidlertid at være lav, forudsat at du overholder forsigtighedsreglerne med hensyn til lyseksponering til punkt og prikke.

Der kan være øget risiko for øjenlysfølsomhed hos patienter, der har fået såkaldt intraokulær anti-VEGF-behandling (lægemidler, der anvendes til at forhindre vækst af nye blodkar). Hvis du tidligere har fået anti-VEGF-behandling, skal du være særligt omhyggelig med at beskytte dine øjne mod lys i

48 timer efter TOOKAD-injektionen. Samtidig anvendelse af systemiske VEGF-hæmmere og TOOKAD anbefales ikke.

Se også afsnittet "Brug af anden medicin sammen med TOOKAD" med hensyn til lægemidler, der fremkalder lysfølsomhed.

Problemer med at få og holde en rejsning

Det kan være vanskeligt at få eller holde en rejsning straks efter proceduren, og dette kan vare i mere end 6 måneder.

Risiko for skade nær prostatakirtlen

Da de fibre, hvorigennem lyset sendes, indføres på en sådan måde, at hele prostatakirtlens lap bliver eksponeret, er det muligt, at der opstår en skade uden for prostatakirtlen. Normalt drejer dette sig kun om fedtlaget omkring prostata og betyder ikke noget, men nærvæd liggende organer som blæren og endetarmen kan potentielt blive skadet. Dette kan normalt undgås ved omhyggelig planlægning, men sker det, er der risiko for, at der opstår en unormal forbindelse mellem endetarmen og blæren eller huden. Dette er meget sjældent.

Problem forbundet med urinrøret

Hvis du tidligere har haft en forsnævring af urinrøret eller problemer med urinflowet, kan TOOKAD-VTP-behandling øge risikoen for dårligt flow og urinretention (manglende vandladning).

Urininkontinens (ufrivillig urinafgang)

Der er set kortvarig urininkontinens, og det kan skyldes urinvejsinfektion eller tissetrang som følge af irritation af urinrøret efter proceduren. Tilstanden bedres af sig selv eller ved behandling af infektionen.

Aktiv inflammatorisk tarmsygdom

Hvis du har haft en aktiv inflammatorisk tarmsygdom eller andre lidelser, der kan øge risikoen for, at der opstår en unormal forbindelse mellem endetarmen og urinrøret (rekto-uretrafistel), bør behandlingen kun administreres efter en omhyggelig vurdering.

Unormal blodstørkning

Patienter med unormal blodstørkning kan bløde kraftigt fra det sted, hvor nålene stikkes ind for at placere de fibre, som guider laserlyset. Dette kan også forårsage blå mærker, blod i urinen og/eller lokale smerter. Unormal blodstørkning forventes ikke at have betydning for, hvor godt behandlingen virker; det anbefales dog, at medicin, der kan påvirke størkningen, stoppes før VTP-proceduren og i perioden umiddelbart derefter.

Se også afsnittet "Brug af anden medicin sammen med TOOKAD" med hensyn til indvirkningen af blodfortyndende lægemidler og lægemidler, der nedsætter blodpladernes evne til at klumpe sammen.

Patienter på kaliumkontrolleret diæt

Dette lægemiddel indeholder kalium. Generelt indeholder TOOKAD-dosen mindre end 1 mmol (39 mg) kalium, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri. Patienter med en kropsvægt over 115 kg vil dog få mere end 1 mmol kalium. Der skal tages hensyn til dette hos patienter med nedsat nyrefunktion og patienter på kaliumkontrolleret diæt, hvis det vurderes, at en stigning i serumkalium kan være skadeligt.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med TOOKAD

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Nogle lægemidler (især lægemidler, der fremkalder lysfølsomhed, eller som påvirker blodstørkningen) kan interagere med TOOKAD og bør stoppes inden behandling med TOOKAD. Du

kan også være nødt til ikke at tage visse lægemidler i flere dage efter VTP-proceduren. Lægen vil også fortælle dig, hvilke lægemidler der i givet fald kan erstattes, og hvornår du kan begynde at tage disse lægemidler igen efter VTP-proceduren.

Det kan være, at lægen vil bede dig om at afbryde behandlingen med følgende typer lægemidler midlertidigt:

Lægemidler, der kan fremkalde lysfølsomhed

- visse typer af antibiotika til behandling af infektioner (tetracykliner, sulfonamider, quinoloner)
- visse lægemidler til behandling af psykiske lidelser (phenothiaziner)
- visse lægemidler til behandling af type 2-diabetes (hypoglykæmiske sulfonamider)
- visse lægemidler til behandling af højt blodtryk, ødemer, hjertesvigt eller nyresvigt (thiazid-diuretika)
- et lægemiddel til behandling af svampeinfektioner (griseofulvin)
- et lægemiddel til behandling af hjertearytmier (amiodaron)

Disse lægemidler bør stoppes fra mindst 10 dage før TOOKAD-proceduren til mindst 3 dage efter proceduren eller bør udskiftes med andre behandlinger, der ikke fremkalder lysfølsomhed. Hvis det ikke er muligt at stoppe et lægemiddel, der kan fremkalde lysfølsomhed (f.eks. amiodaron), kan der opstå øget følsomhed; du kan være nødt til at beskytte dig mod eksponering for direkte lys i en længere periode.

Blodfortyndende midler (lægemidler, der nedsætter blodets størkningsevne)

Disse lægemidler (f.eks. acenocumarol eller warfarin) bør stoppes mindst 10 dage før VTP-proceduren med TOOKAD.

Antitrombotiske midler (lægemidler, der nedsætter blodpladernes evne til at klumpe sammen)

Disse lægemidler (f.eks. acetylsalicylsyre) bør stoppes mindst 10 dage før VTP-proceduren med TOOKAD og ikke genstartes før tidligst 3 dage efter proceduren.

Andre lægemidler, der kan interagere med TOOKAD

Brug af lægemidler som f.eks. repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan og glyburid bør undgås på dagen for TOOKAD-administration og i mindst 24 timer efter administrationen.

Prævention

Du og/eller din partner skal bruge sikker prævention for at forhindre, at din partner bliver gravid i 90 dage efter VTP-proceduren. Tal med din læge om, hvilke præventionsmetoder I kan anvende, og i hvor lang tid I skal anvende dem. Hvis din partner bliver gravid inden for tre måneder efter din behandling, skal du straks fortælle det til lægen.

Graviditet og amning

TOOKAD er ikke indiceret til behandling af kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

TOOKAD påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da proceduren gennemføres under fuld bedøvelse, bør du ikke udføre komplekse opgaver som at føre motorkøretøj eller betjene maskiner før 24 timer efter indgrebet.

3. Sådan får du TOOKAD

TOOKAD må kun anvendes på hospital. Det må kun anvendes af personale, der er oplært i VTP-proceduren.

Dosis

Den anbefalede dosis TOOKAD er én enkelt dosis på 3,66 mg pr. kg legemsvægt, som sprøjtes ind i en blodåre. Injektionen varer i 10 minutter.

Der er en vejledning til sundhedspersoner i rekonstitution (fortynding) af TOOKAD før injektion i afsnittet "Rekonstitution af TOOKAD-pulver til injektionsvæske, opløsning".

Kun den lap, der er ramt af kræft, vil blive behandlet. Yderligere VTP-procedurer i prostata anbefales ikke.

VTP-procedure

Dagen før og lige inden VTP-proceduren forberedes og renses endetarmen. Lægen kan udskrive antibiotika (mod infektion) og alfa-blokkere (mod vandladningsbesvær). Du vil få et bedøvelsesmiddel, der får dig til at sove før VTP-proceduren. De fibre, der skal guide laserlyset, indsættes i prostatakirtlen ved hjælp af hule nåle. TOOKAD aktiveres straks efter injektionen ved, at der sendes lys gennem fibrene fra et tilkøbt laserapparat.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan være forbundet med yderligere bivirkninger, når der indsættes nåle i prostatakirtlen, og når der anlægges et urinkateter.

Der kan opstå bivirkninger ved brug af TOOKAD og i forbindelse med VTP-proceduren.

Hvis du oplever en eller flere af nedenstående bivirkninger, **skal du straks sige det til lægen:**

- Urinretention (du kan ikke lade vandet). I dagene umiddelbart efter VTP-proceduren kan nogle patienter have vandladningsbesvær (dårligt flow på grund af forsnævring af urinrøret), eller de kan slet ikke lade vandet. Det kan være nødvendigt at indsætte et kateter i din blære gennem penis, og kateteret skal blive siddende i nogle dage eller uger for at dræne urinen.
- Feber, smerter og hævelse i operationsområdet kan forekomme efter proceduren. Dette kan være tegn på infektion i urinvejene, prostatakirtlen eller kønsorganerne. I dette tilfælde bør du kontakte lægen, da det kan være nødvendigt at undersøge dit blod eller din urin yderligere og give dig antibiotika. Disse infektioner er sædvanligvis nemme at behandle.

Ud over de nævnte bivirkninger kan en række andre bivirkninger forekomme.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- problemer med eller smerter ved vandladning (herunder smerter eller ubehag ved vandladning, blæresmerter, trang til at lade vandet akut eller hyppigere eller om natten, ufrivillig vandladning)
- sex-problemer (herunder problem med at få eller holde en rejsning, manglende udløsning, tab af libido eller smerter ved samleje)
- blod i urinen (hæmaturi)
- skade på mellemkødet (perineum), herunder blå mærker på huden nær ved det sted, hvor nålene føres ind i prostatakirtlen, smerter og ømhed
- smerter og ubehag i kønsorganerne (betændelse i testiklerne eller bitestiklen, smerter på grund af betændelse eller fibrose i prostatakirtlen)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- ubehag i området omkring endetarmsåbningen og lige indenfor, hæmorider, smerter i den nederste del af endetarmen (proktalgi)
- afføringsproblemer (herunder diarré eller ufrivillig afføring)
- generelle smerter og smerter i bevægeapparatet (muskel-/knoglesmerter, smerte i nederste del af arme og ben, rygsmerter eller blødning i leddene)

- blod i sæden (hæmatospermi)
- forhøjet blodtryk
- forhøjet fedtindhold i blodet, forhøjet lactatdehydrogenase, forhøjet antal hvide blodlegemer, forhøjet kreatininfosfokinase, nedsat kaliumniveau, forhøjet PSA (prostata-specifikt antigen)
- hudreaktion, erytem (rødme), udslæt, tørhed, kløe (pruritus), depigmentering
- unormale blodværdier relateret til størkningsevnen
- ubehag i maveregionen
- træthed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- svimmelhed, fald
- hovedpine
- føleforstyrrelser, myrekryb (følelse af, at der kravler insekter på eller under huden)
- øjenirritation, lysfølsomhed
- funktionsdyspnø (kraftig åndenød under eller efter motion)
- humørforstyrrelser
- vægttab.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du vil ikke blive bedt om at opbevare lægemidlet. Dette lægemiddel opbevares under speciallægens ansvar.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Opbevares i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Ikke-anvendt lægemiddel samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TOOKAD indeholder:

- Aktivt stof: padeliporfin.
Hvert hætteglas TOOKAD 183 mg indeholder 183 mg padeliporfin (som kaliumsalt).
Hvert hætteglas TOOKAD 366 mg indeholder 366 mg padeliporfin (som kaliumsalt).
1 ml rekonstitueret opløsning indeholder 9,15 mg padeliporfin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol.

Udseende og pakningsstørrelser

TOOKAD er et mørkt pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hver æske med TOOKAD 183 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder et ravgult hætteglas med en blå hætte.

Hver æske med TOOKAD 366 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder et ravgult hætteglas med en hvid hætte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxembourg

Fremstiller

LIOF-PHARMA S.L.
c/ Hermanos Lumiere 5
Parque Tecnológico Miñano
01510 Alava
Spanien

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Rekonstitution af TOOKAD-pulver til injektionsvæske, opløsning

Opløsningen skal forberedes i omgivelser med dæmpet lys på grund af lægemidlets fotosensibiliserende egenskaber.

1. Rekonstituér opløsningen ved at tilsætte:
 - for TOOKAD 183 mg: **20 ml** 5 %-glucoseopløsning i hætteglasset med pulver
 - for TOOKAD 366 mg: **40 ml** 5 %-glucoseopløsning i hætteglasset med pulver.
2. Drej hætteglasset forsigtigt rundt i 2 minutter. Den endelige opløsning indeholder 9,15 mg/ml.
3. Lad hætteglasset hvile i lodret position i 3 minutter uden yderligere bevægelser.
4. Overfør indholdet af hætteglasset til en uigennemsigtig sprøjte.
5. Lad sprøjten hvile i lodret position i 3 minutter for at sikre, at eventuelt skum forsvinder.
6. Sæt et 0,22 µm-injektionsfilter på sprøjten.
7. Kobl en uigennemsigtig slange til filteret.

Den rekonstituerede infusionsopløsning er mørk.

Belysning med henblik på lysaktivering af TOOKAD

TOOKAD aktiveres lokalt straks efter injektion ved hjælp af laserlys ved 753 nm sendt gennem interstitielle optiske fibre fra et laserapparat med en effekt på 150 mW/cm fiber, der afgiver en energi på 200 J/cm i 22 minutter og 15 sekunder.

Placeringen af de optiske fibre skal bestemmes i starten af proceduren ved brug af guide-softwaren. Under proceduren udvælges de optiske fibre, og de placeres transperinealt i prostatakirtlen under ultralydsvejledning for at opnå et lystæthedsindeks på ≥ 1 i det ønskede væv.

Opbevaringsbetingelser

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution med en 5 %-glucoseopløsning i hætteglasset er TOOKAD's kemiske og fysiske brugsstabilitet påvist i 8 timer ved 15-25 °C og ved 5 °C $\pm$ 3 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og opbevaringsforholdene før ibrugtagning brugerens ansvar.