

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TOOKAD 183 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

TOOKAD 366 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TOOKAD 183 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 183 mg παδελιπορφίνης (ως δικαλιούχο άλας).

TOOKAD 366 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 366 mg παδελιπορφίνης (ως δικαλιούχο άλας).

1 mL ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 9,15 mg παδελιπορφίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα. Η κόνις είναι σκουρόχρωμο λυοφιλοποιημένο υλικό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TOOKAD ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για ενήλικους ασθενείς με ετερόπλευρο, χαμηλού κινδύνου αδενοκαρκίνωμα του προστάτη χωρίς προηγούμενη θεραπεία, με προσδόκιμο ζωής ≥ 10 ετών και:

- Κλινικό στάδιο T1c ή T2a
- Βαθμολογία Gleason ≤ 6 , βάσει μεθόδων βιοψίας υψηλής ακρίβειας
- PSA ≤ 10 ng/mL
- 3 ιστοτεμάχια βιοψίας θετικά για καρκίνο με μέγιστο μήκος 5 mm σε οποιοδήποτε ιστοτεμάχιο βιοψίας καρκίνου Ή 1–2 ιστοτεμάχια βιοψίας θετικά για καρκίνο με ≥ 50 % καρκινική διήθηση σε οποιοδήποτε ιστοτεμάχιο βιοψίας ή πυκνότητα PSA $\geq 0,15$ ng/mL/cm³.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το TOOKAD περιορίζεται μόνο σε νοσοκομειακή χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από προσωπικό καταρτισμένο στη διαδικασία φωτοδυναμικής θεραπείας αγγειακής στόχευσης (Vascular-Targeted Photodynamic therapy, VTP).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία του TOOKAD είναι μία εφάπαξ δόση 3,66 mg/kg παδελιπορφίνης.

Το TOOKAD χορηγείται στο πλαίσιο εστιακής θεραπείας VTP. Η διαδικασία VTP διενεργείται υπό γενική αναισθησία, μετά από προετοιμασία του ορθού. Μπορούν να χορηγηθούν προφυλακτικά αντιβιοτικά και α-αποκλειστές κατά την κρίση του ιατρού. Δεν συνιστάται επανάληψη της θεραπείας στον ίδιο λοβό ή διαδοχική θεραπεία του αντίπλευρου λοβού του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η έκθεση στην παδελιπορφίνη αναμένεται να αυξηθεί ή/και να παραταθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για συγκεκριμένη δοσολογία. Το TOOKAD πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Το TOOKAD αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση του TOOKAD είναι ελάχιστη, συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει κάλιο και ο παράγοντας αυτός θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του TOOKAD στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη χαμηλού κινδύνου.

Τρόπος χορήγησης

Το TOOKAD προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του TOOKAD πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Φωτισμός για φωτοενεργοποίηση του TOOKAD

Το διάλυμα χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση επί 10 λεπτά. Στη συνέχεια ο προστάτης φωτίζεται αμέσως επί 22 λεπτά και 15 δευτερόλεπτα με φως λέιζερ στα 753 nm, το οποίο εκπέμπεται από διάμεσες οπτικές ίνες από συσκευή λέιζερ ισχύος 150 mW/cm που παρέχει ενέργεια 200 J/cm. Ο σχεδιασμός της τοποθέτησης των οπτικών ινών πρέπει να πραγματοποιείται κατά την έναρξη της διαδικασίας με χρήση του λογισμικού καθοδήγησης της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ο αριθμός και το μήκος των οπτικών ινών επιλέγονται ανάλογα με το σχήμα και το μέγεθος του προστάτη και οι οπτικές ίνες τοποθετούνται διαπερινεϊκά στον προστάτη αδένα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση για την επίτευξη δείκτη οπτικής πυκνότητας (LDI) ≥ 1 στον στοχευόμενο ιστό. Η θεραπεία δεν πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να επιτευχθεί LDI ≥ 1 (βλ. παράγραφο 5.1).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενες επεμβάσεις στον προστάτη κατά τις οποίες μπορεί να έχει προκληθεί βλάβη στον έσω σφιγκτήρα της ουρήθρας, συμπεριλαμβανομένης της διουρηθρικής προστατεκτομής (TURP) για καλοήγη υπερτροφία του προστάτη.

Τρέχουσα ή προηγούμενη θεραπεία για καρκίνο του προστάτη.

Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με χολόσταση.

Τρέχουσα παρόξυνση φλεγμονώδους ορθικής νόσου του εντέρου (βλ. παράγραφο 4.4).

Οποιαδήποτε ιατρική πάθηση που αποκλείει τη χορήγηση γενικής αναισθησίας ή τη διενέργεια επεμβατικών διαδικασιών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εντοπισμός όγκου

Πριν από τη θεραπεία, ο όγκος πρέπει να εντοπιστεί με ακρίβεια και να επιβεβαιωθεί ως ετερόπλευρος με τη χρήση μεθόδων βιοψίας υψηλής ακρίβειας και βάσει της τρέχουσας βέλτιστης πρακτικής, π.χ. μεθόδων πολυπαραμετρικής MRI ή διαδικασιών βιοψίας βάσει προτύπων.

Η ταυτόχρονη θεραπεία αμφοτέρων των λοβών του προστάτη έχει συνδεθεί με κατώτερες εκβάσεις στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών και δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται.

Δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία του σύστοιχου λοβού ή σε διαδοχική θεραπεία του αντίπλευρου λοβού επαρκής αριθμός ασθενών, ώστε να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μιας δεύτερης διαδικασίας VTP με TOOKAD.

Παρακολούθηση μετά από VTP με TOOKAD

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα βιοψίας πέραν των 2 ετών μετά τη θεραπεία με το TOOKAD και ως εκ τούτου, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα δεν έχει προσδιοριστεί. Έχει βρεθεί υπολειμματικός όγκος σε επαναληπτική βιοψία του θεραπευμένου λοβού στους 12 και στους 24 μήνες, συνήθως εκτός του θεραπευμένου όγκου, αλλά ενίοτε εντός της περιοχής νέκρωσης.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες εκβάσεις και τις πιθανές συνέπειες της τοπικής ουλοποίησης μετά από θεραπεία με το TOOKAD, σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου.

Επί του παρόντος, η VTP με TOOKAD έχει αποδειχτεί ότι καθυστερεί την ανάγκη για ριζική θεραπεία και τη σχετιζόμενη με αυτήν τοξικότητα. Απαιτείται παρακολούθηση μεγαλύτερης διάρκειας, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν η VTP με TOOKAD επιφέρει ίαση σε ένα ποσοστό ασθενών.

Μετά από VTP με TOOKAD, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε δακτυλική εξέταση ορθού (DRE) και παρακολούθηση του PSA στον ορό, συμπεριλαμβανομένης αξιολόγησης της δυναμικής του PSA (χρόνος διπλασιασμού PSA και ταχύτητα PSA). Το PSA πρέπει να ελέγχεται κάθε 3 μήνες για τα πρώτα 2 έτη μετά την VTP και κατόπιν κάθε 6 μήνες, προκειμένου να αξιολογείται η δυναμική του PSA (χρόνος διπλασιασμού (DT) PSA, ταχύτητα PSA). Η διεξαγωγή της δακτυλικής εξέτασης ορθού (DRE) συνιστάται τουλάχιστον μία φορά ετησίως και πιο συχνά, εφόσον αυτό αιτιολογείται κλινικά. Η διεξαγωγή βιοψίας ρουτίνας συνιστάται στα 2–4 έτη και στα 7 έτη μετά την VTP, με πρόσθετες βιοψίες βάσει αξιολόγησης της κλινικής κατάστασης και του PSA. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί πολυπαραμετρική MRI για τη βελτίωση της λήψης αποφάσεων, αλλά όχι, προς το παρόν, για την αντικατάσταση της βιοψίας. Σε περίπτωση θετικών βιοψιών, για ασθενείς που υπερβαίνουν το κατώφλιο για νόσο χαμηλού κινδύνου (δηλ. έχουν βαθμολογία Gleason >6, >3 θετικά ιστοτεμάχια βιοψίας ή μήκος >5 mm σε οποιοδήποτε μεμονωμένο ιστοτεμάχιο βιοψίας) θα πρέπει να συνιστάται ριζική θεραπεία.

Ριζική θεραπεία μετά από διαδικασία VTP

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επακόλουθης ριζικής θεραπείας (χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία) δεν είναι σαφείς. Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ριζικής προστατεκτομής μετά από VTP με TOOKAD. Σε μικρές σειρές χειρουργικών επεμβάσεων, έχουν υπάρξει αναφορές όγκων T3, θετικών ορίων και ανικανότητας. Στη διάρκεια 24 μηνών της βασικής ευρωπαϊκής μελέτης φάσης III, δεν υποβλήθηκε σε ριζική ακτινοθεραπεία μετά από VTP με TOOKAD κανένας ασθενής.

Φωτοευαισθησία

Υπάρχει κίνδυνος φωτοευαισθησίας του δέρματος και των οφθαλμών με την έκθεση σε φως μετά από VTP με TOOKAD.

Είναι σημαντικό όλοι οι ασθενείς να ακολουθούν τις παρακάτω προφυλάξεις σχετικά με την έκθεση σε φως για 48 ώρες μετά τη διαδικασία, προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος δερματικής και οφθαλμικής βλάβης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στο άμεσο ηλιακό φως (συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης μέσα από παράθυρα) και σε κάθε πηγή έντονου φωτός, σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους. Συμπεριλαμβάνονται τα κρεβάτια τεχνητού μαυρίσματος (σολάριουμ), οι φωτεινές οθόνες υπολογιστή και τα φώτα ιατρικής εξέτασης, όπως οφθαλμοσκόπια, ωτοσκόπια και εξοπλισμός ενδοσκόπησης, για 48 ώρες μετά τη διαδικασία VTP.

Οι αντηλιακές κρέμες δεν προστατεύουν από την εγγύς υπέρυθρη ακτινοβολία και, συνεπώς, δεν παρέχουν επαρκή προστασία.

Εάν ο ασθενής αναφέρει δερματική ή οφθαλμική ενόχληση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, μειώστε το επίπεδο φωτισμού και λάβετε επιπλέον μέτρα προστασίας του ασθενούς από το τεχνητό και το φυσικό φως.

Πρώτες 12 ώρες μετά τη διαδικασία VTP

Ο ασθενής πρέπει να φορά προστατευτικά γυαλιά και να τελεί υπό ιατρική παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 ώρες σε αίθουσα με χαμηλό φωτισμό.

Ο ασθενής μπορεί να πάρει εξιτήριο το βράδυ της ίδιας ημέρας, κατά την κρίση του ιατρού.

Ο ασθενής πρέπει να παραμείνει σε περιβάλλον με χαμηλό φωτισμό, χωρίς άμεση έκθεση του δέρματος και των οφθαλμών στο φως της ημέρας. Ο ασθενής μπορεί να χρησιμοποιεί μόνο λαμπτήρες πυρακτώσεως με μέγιστη ισχύ 60 watt ή ισοδύναμη (δηλ. 6 watt για λαμπτήρες LED, 12 watt για λαμπτήρες φθορισμού χαμηλής ενέργειας).

Ο ασθενής μπορεί να παρακολουθεί τηλεόραση από απόσταση 2 μέτρων και, από τις 6 ώρες και εξής, μπορεί να χρησιμοποιεί ηλεκτρονικές συσκευές όπως smartphone, tablet και υπολογιστές. Εάν ο ασθενής πρέπει να βγει σε εξωτερικό χώρο κατά τη διάρκεια της ημέρας, θα πρέπει να φοράει προστατευτικά ενδύματα και γυαλιά υψηλής προστασίας για να προφυλάσσει το δέρμα και τους οφθαλμούς του.

12–48 ώρες μετά τη διαδικασία VTP

Ο ασθενής μπορεί να βγει σε εξωτερικό χώρο κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά μόνο σε περιοχές με σκιά ή εάν ο ουρανός είναι νεφοσκεπής. Θα πρέπει να φοράει σκούρα ρούχα και να προσέχει κατά την έκθεση των χεριών και του προσώπου του στον ήλιο.

Ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει στην κανονική του δραστηριότητα και να ανεχθεί το άμεσο ηλιακό φως 48 ώρες μετά τη διαδικασία.

Σε κλινικές μελέτες, δεν έχει λάβει TOOKAD κανένας ασθενής με φωτοαλλεργική δερματίτιδα, δερματικές παθήσεις όπως πορφυρία ή ιστορικό ευαισθησίας στο ηλιακό φως. Ωστόσο, η βραχεία διάρκεια δράσης του TOOKAD σημαίνει ότι ο κίνδυνος ενισχυμένης φωτοτοξικότητας αναμένεται να είναι χαμηλός, εφόσον οι συγκεκριμένοι ασθενείς ακολουθούν αυστηρά τις προφυλάξεις έναντι της έκθεσης σε φως.

Ενδέχεται να υπάρχει πρόσθετος κίνδυνος οφθαλμικής φωτοευαισθησίας σε ασθενείς που έχουν λάβει ενδοφθάλμια θεραπεία κατά του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF). Οι ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία VEGF θα πρέπει να φροντίζουν ιδιαίτερα την προστασία των οφθαλμών από το φως για 48 ώρες μετά την ένεση του TOOKAD. Η ταυτόχρονη χρήση συστηματικών αναστολέων του VEGF δεν συνιστάται με το TOOKAD.

Για τις αλληλεπιδράσεις με φωτοευαισθητοποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα, βλ. παράγραφο 4.5.

Στυτική δυσλειτουργία

Η στυτική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και αν αποφευχθεί η ριζική προστατεκτομή. Αμέσως μετά τη διαδικασία, υπάρχει πιθανότητα στυτικής δυσλειτουργίας κάποιου βαθμού, η οποία μπορεί να διαρκέσει για περισσότερους από 6 μήνες (βλ. παράγραφο 4.8).

Εξωπροστατική νέκρωση

Μπορεί να εμφανιστεί εξωπροστατική νέκρωση στο περιπροστατικό λίπος, η οποία δεν σχετίζεται με κλινικά συμπτώματα.

Έχει εμφανιστεί υπερβολική εξωπροστατική νέκρωση ως αποτέλεσμα εσφαλμένης βαθμονόμησης του λέιζερ ή τοποθέτησης των ινών φωτός (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, υπάρχει πιθανός κίνδυνος βλάβης σε παρακείμενες δομές, όπως η ουροδόχος κύστη ή/και το ορθό, καθώς και ανάπτυξης πρωκτο-ουρηθρικού συριγγίου ή εξωτερικού συριγγίου. Έχει επίσης εμφανιστεί συρίγγιο ουρητήρα σε μία περίπτωση, λόγω εσφαλμένης τοποθέτησης των ινών.

Ο εξοπλισμός πρέπει να βαθμονομείται προσεκτικά και να χρησιμοποιείται το λογισμικό καθοδήγησης θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου κλινικά σημαντικής εξωπροστατικής νέκρωσης.

Κατακράτηση ούρων/στένωμα ουρήθρας

Οι ασθενείς με ιστορικό στενώματος ουρήθρας ή με προβλήματα ροής ούρων μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κακής ροής και κατακράτησης ούρων μετά τη διαδικασία VTP με TOOKAD. Η κατακράτηση ούρων αμέσως μετά τη διαδικασία έχει αποδοθεί σε παροδικό οίδημα του προστάτη το οποίο έρχηζε γενικά μόνο βραχυχρόνιου επανακαθετηριασμού.

Η κακή ροή ούρων λόγω στενώματος ουρήθρας αναπτύχθηκε μερικούς μήνες μετά τη διαδικασία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η θέση του βολβού υποδείκνυε ότι η στένωση προκλήθηκε από καθετηριασμό του ουρητήρα. Σε άλλες περιπτώσεις, η στένωση της ουρήθρας μπορεί να αποτέλεσε όψιμη συνέπεια νέκρωσης επαγόμενης από τη VTP με TOOKAD.

Παρόλο που οι ασθενείς με προϋπάρχουσα στένωση αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές, υπάρχει πιθανός κίνδυνος αυξημένης στένωσης μετά τη διαδικασία VTP με TOOKAD στους συγκεκριμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Ακράτεια ούρων

Ο κίνδυνος βλάβης στον σφιγκτήρα μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με προσεκτικό σχεδιασμό της τοποθέτησης των ινών με χρήση του λογισμικού καθοδήγησης της θεραπείας. Σοβαρή μακροχρόνια ακράτεια ούρων παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή ο οποίος είχε υποβληθεί σε προηγούμενη διουρηθρική προστατεκτομή (TURP). Αυτό το συμβάν δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενο με σφάλμα διαδικασίας, αλλά μάλλον αποδόθηκε στην προϋπάρχουσα βλάβη στον έσω σφιγκτήρα της ουρήθρας κατά την TURP. Η διαδικασία VTP με TOOKAD αντενδείκνυται σε ασθενείς με οποιαδήποτε προηγούμενη επέμβαση στον προστάτη, κατά την οποία μπορεί να έχει προκληθεί βλάβη στον εσωτερικό σφιγκτήρα της ουρήθρας, συμπεριλαμβανομένης της διουρηθρικής προστατεκτομής (TURP) για καλοήγη προστατική υπερτροφία (βλ. παράγραφο 4.3).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Η VTP με TOOKAD θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά από προσεκτική κλινική αξιολόγηση, σε ασθενείς με ιστορικό ενεργού ορθικής φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή οποιαδήποτε πάθηση που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σχηματισμού πρωκτο-ουρηθρικού συριγγίου (βλ. παράγραφο 4.3).

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης

Οι ασθενείς με διαταραχές της πήξης μπορεί να εμφανίσουν υπερβολική αιμορραγία λόγω της εισαγωγής των βελονών που απαιτούνται για την τοποθέτηση των ινών φωτός. Μπορεί επίσης να προκληθεί μωλωπισμός, αιματοουρία ή/και τοπικό άλγος. Τυχόν καθυστέρηση στην πήξη δεν αναμένεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας VTP με TOOKAD· ωστόσο,

συνιστάται η διακοπή των φαρμάκων που επηρεάζουν την πήξη κατά την περίοδο πριν και αμέσως μετά τη διαδικασία VTP (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση σε ασθενείς υπό δίαιτα ελεγχόμενου καλίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει κάλιο και γενικά η δόση (3,66 mg/kg) θα είναι κάτω του 1 mmol (39 mg), δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερη καλίου». Ωστόσο, η ποσότητα αυτή είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς βάρους άνω των 115 kg. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς υπό δίαιτα ελεγχόμενου καλίου, όπου μια αύξηση στα επίπεδα καλίου στον ορό θα θεωρείτο επιβλαβής (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3

Μελέτες *in vitro* προβλέπουν ότι το TOOKAD σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις είναι απίθανο να αναστείλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, αλλά είναι πιθανό να αναστείλει τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3 (βλ. παράγραφο 5.2).

Η έκταση της αλληλεπίδρασης δεν έχει διερευνηθεί κλινικά, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο παροδικής αύξησης της συγκέντρωσης συγχορηγούμενων υποστρωμάτων του OATP1B1 και του OATP1B3 στο πλάσμα. Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποστρώματα του OATP1B1 ή του OATP1B3 (ρεπαγλινίδη, ατορβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, βοσεντάνη, γλυβουρίδη) και για τα οποία έχουν παρατηρηθεί εξαρτώμενα από τη συγκέντρωση σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την ημέρα έγχυσης του TOOKAD και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Η συγχορήγηση πρέπει να γίνεται με προσοχή και συνιστάται στενή παρακολούθηση.

Φωτοευαισθητοποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν πιθανές φωτοευαισθητοποιητικές επιδράσεις (όπως τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, κινολόνες, φαινοθειαζίνες, υπογλυκαιμικοί παράγοντες με σουλφονυλουρία, διουρητικά με θειαζίδη, γκριζεοφουλβίνη ή αμιοδαρόνη) θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν από τη διαδικασία με το TOOKAD και για τουλάχιστον 3 ημέρες μετά τη διαδικασία ή να αντικαθίσταται από άλλες θεραπείες χωρίς φωτοευαισθητοποιητικές ιδιότητες. Εάν δεν είναι εφικτή η διακοπή ενός φωτοευαισθητοποιητικού φαρμακευτικού προϊόντος (όπως η αμιοδαρόνη), ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ότι μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη ευαισθησία στο ηλιακό φως και μπορεί να χρειαστεί να προστατεύεται από την άμεση έκθεση στο φως για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

Η λήψη αντιπηκτικών φαρμακευτικών προϊόντων και προϊόντων που μειώνουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν από τη διαδικασία με το TOOKAD. Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που προλαμβάνουν ή μειώνουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων δεν θα πρέπει να ξεκινήσει προτού περάσουν τουλάχιστον 3 ημέρες μετά τη διαδικασία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη

Εάν ο ασθενής είναι σεξουαλικά ενεργός με γυναίκες ικανές για αναπαραγωγή, ο ίδιος ή/και η σύντροφός του θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης για την πρόληψη κύησης για διάστημα 90 ημερών μετά τη διαδικασία VTP.

Κύηση και θηλασμός

Το TOOKAD δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών.

Γονιμότητα

Η παδελιπορφίνη δεν έχει ελεγχθεί για επιδράσεις τοξικότητας στην αναπαραγωγή και στη γονιμότητα.

Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί σε ζώα όλα τα στάδια της σπερματογένεσης. Έχει καταγραφεί επίσης ελάχιστη εκφύλιση του επιθηλίου των σπερματικών σωληναρίων σε ένα αρσενικό με σχηματισμό κενοτοπίων που λάμβανε υψηλή δόση. Όλες αυτές οι μεταβολές θεωρήθηκαν παρεμπίπτουσες και πιθανώς σχετιζόμενες με τη διαδικασία ενδοφλέβιας χορήγησης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το TOOKAD δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, επειδή η διαδικασία περιλαμβάνει γενική αναισθησία, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να εκτελούν περίπλοκες εργασίες, όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων, έως 24 ώρες μετά την εφαρμογή γενικής αναισθησίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες φάσης II και III ήταν διαταραχές του ουροποιητικού και του αναπαραγωγικού συστήματος: δυσουρία (25,1 %), στυτική δυσλειτουργία (21,1 %), αιματουρία (19,6 %), άλγος περινέου/αιμάτωμα (15,3 %), κατακράτηση ούρων (13,3 %), επιτακτική ούρηση (9,0 %), πολυουρία (7,3 %), ουρολοίμωξη (5,5 %), ακράτεια (5,3 %) και αποτυχία εκσπερμάτισης (5,0 %).

Παρατηρήθηκαν επίσης μη ειδικά ανεπιθύμητα συμβάντα, πιθανώς σχετιζόμενα με τη γενική αναισθησία: παροδική πλήρης αμνησία, βραδυκαρδία, φλεβοκομβική αρρυθμία, κολλική μαρμαρυγή, υπόταση, βρογχόσπασμος, φλεγμονή του φάρυγγα, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, πυρεξία, υπόταση λόγω της διαδικασίας. Αναφέρθηκαν επίσης ορισμένες περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας (1,5 %), όπως αύξηση τρανσαμινασών. Όλα τα παραπάνω ήταν ήπιας έντασης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παρατίθενται παρακάτω, στον πίνακα 1 κατά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 1: Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρούνται σχετιζόμενες με το TOOKAD ή/και τη συσκευή μελέτης ή/και τη διαδικασία μελέτης στη συγκεντρωτική ανάλυση ασφάλειας (N=398)

| Κατηγορία/Οργανικό σύστημα | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|--|-------------|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Συχνές | Λοίμωξη γεννητικών οργάνων/ουροποιητικού ¹ |
| | Όχι συχνές | Προστατικό απόστημα |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Όχι συχνές | Γενετήσια ορμή μειωμένη |
| | | Συναισθηματική διαταραχή |
| | | Εγκόπριση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Όχι συχνές | Κεφαλαλγία |
| | | Ζάλη |
| | | Ισχιαλγία |
| | | Διαταραχή αισθητικότητας |
| | | Μυρμηκίαση |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όχι συχνές | Οφθαλμικός ερεθισμός |
| | | Φωτοφοβία |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές | Αιμάτωμα |
| | | Υπέρταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Όχι συχνές | Δύσπνοια προσπάθειας |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Συχνές | Αιμορροΐδες |
| | | Ορθοπρωκτική δυσφορία ² |
| | | Κοιλιακό άλγος |
| | | Αιμορραγία του ορθού ³ |
| | Όχι συχνές | Κοιλιακή δυσφορία |
| | | Μη φυσιολογικά κόπρανα |
| | | Διάρροια |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Συχνές | Ηπατοτοξικότητα ⁴ |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Εκχύμωση |
| | Όχι συχνές | Εξάνθημα |
| | | Ερύθημα |
| | | Ξηροδερμία |
| | | Κνησμός |
| | | Αποχρωματισμός δέρματος |
| | | Δερματική αντίδραση |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Συχνές | Οσφυαλγία ⁵ |
| | Όχι συχνές | Άλγος στη βουβωνική χώρα |
| | | Αιμορραγία μύος |
| | | Αίμαρθρο |
| | | Μυοσκελετικός πόνος |
| | | Άλγος στα άκρα |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Πολύ συχνές | Κατακράτηση ούρων |
| | | Αιματουρία |
| | | Δυσουρία ⁶ |
| | | Διαταραχές ούρησης ⁷ |
| | Συχνές | Στένωση ουρήθρας |
| | | Ακράτεια ούρων ⁸ |
| | Όχι συχνές | Αιμορραγία ουρητήρα |
| | | Αιμορραγία ουρήθρας |
| | | Διαταραχές των ουροφόρων οδών |

| Κατηγορία/Οργανικό σύστημα | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη ενέργεια | | |
|---|-------------|--|------------|------------------------------------|
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Πολύ συχνές | Άλγος περινέου ⁹ | | |
| | | Σεξουαλική δυσλειτουργία του άρρενος ¹⁰ | | |
| | Συχνές | Προστατίτιδα | | |
| | | Άλγος γεννητικών οργάνων ¹¹ | | |
| | | Άλγος προστάτη ¹² | | |
| | | Αιματοσπερμία | | |
| | Όχι συχνές | Αιμορραγία γεννητικών οργάνων | | |
| | | Οίδημα πέους ¹³ | | |
| | | Αιμορραγία προστάτη | | |
| | | Διόγκωση όρχεων | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συχνές | Κόπωση | | |
| | Όχι συχνές | Εξασθένιση | | |
| | | Άλγος στο σημείο καθετηριασμού | | |
| | | Αποτυχία συσκευής λείζερ | | |
| | | Μωλωπισμός στο σημείο έγχυσης | | |
| | | Οξίδιο | | |
| | | Άλγος | | |
| | | Ερύθημα στο σημείο εφαρμογής | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Συχνές | Μη φυσιολογική πήξη ¹⁴ | | |
| | Όχι συχνές | Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος | | |
| | | Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος | | |
| | | Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση | | |
| | | Αυξημένη χοληστερόλη αίματος | | |
| | | Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος | | |
| | | Μειωμένο κάλιο αίματος | | |
| | | Αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας | | |
| | | Αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων | | |
| | | Αυξημένο PSA | | |
| | | Μειωμένο βάρος | | |
| | | Αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων | | |
| | | Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Συχνές | Περινεϊκή κάκωση ¹⁵ |
| | | | Όχι συχνές | Επανάληψη χειρουργικής διαδικασίας |
| Μώλωπας | | | | |
| Μετεγχειρητική διαρροή ούρων | | | | |
| Άλγος κατά τον θεραπευτικό χειρισμό | | | | |
| Έκκριση μετά τον θεραπευτικό χειρισμό | | | | |
| Πτώση | | | | |

Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβάντων που περιγράφει περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν.

¹ Λοίμωξη γεννητικών οργάνων/ουροποιητικού (ουρολοίμωξη, ορχίτιδα, επιδιδυμίτιδα, κυστίτιδα).

² Ορθοπρωκτική δυσφορία (πρωκταλγία, ορθικός τεινεσμός).

³ Αιμορραγία του ορθού (αιμορραγία του πρωκτού).

⁴ Ηπατοτοξικότητα (αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση).

⁵ Οσφυαλγία (προβολή μεσοσπονδύλιου δίσκου).

⁶ Δυσουρία (άλγος ουροδόχου κύστης, σπασμός ουροδόχου κύστης, υπέρτονη ουροδόχος κύστη, σπασμός ουρήθρας, άλγος των ουροφόρων οδών).

⁷ Διαταραχές ούρησης (επιτακτική ούρηση, πολυουρία, νυκτουρία, μειωμένη ροή ούρων, δυσκολία ούρησης).

⁸ Ακράτεια ούρων (επιτακτικού τύπου ακράτεια, ακράτεια, ακράτεια ούρων από προσπάθεια).

⁹ Άλγος περινέου (πυελικό άλγος).

¹⁰ Σεξουαλική δυσλειτουργία του άρρενος (στυτική δυσλειτουργία, αποτυχία εκσπερμάτισης, δυσπαρευνία, διαταραχές εκσπερμάτισης, υποσπερμία, επώδυνη εκσπερμάτιση, παλίνδρομη εκσπερμάτιση, σεξουαλική δυσλειτουργία, μειωμένος όγκος σπέρματος).

¹¹ Άλγος γεννητικών οργάνων (άλγος πέους, άλγος όρχεων, άλγος οσχέου, μη λοιμώδης ορχίτιδα, φλεγμονή σπερματικού τόνου, μώλωπας γεννητικών οργάνων).

¹² Άλγος προστάτη (προστατισμός, διαταραχές προστάτη, προστατική ίνωση).

¹³ Οίδημα πέους (βαλανοποσθίτιδα).

¹⁴ Μη φυσιολογική πήξη (αυξημένο Δ-διμερές ινώδους, παράταση aPTT, αυξημένο INR).

¹⁵ Περινεϊκή κάκωση (αιμάτωμα μετά από θεραπευτικό χειρισμό, νέκρωση, περινεϊκό αιμάτωμα, πυελικό αιμάτωμα).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στυτική δυσλειτουργία

Στην ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III, 60 ασθενείς (30,5 %) στο σκέλος VTP με TOOKAD εμφάνισαν στυτική δυσλειτουργία και 16 (8,1 %) εμφάνισαν αποτυχία εκσπερμάτισης. Πενήντα τρεις (53) ασθενείς (26,9 %) εμφάνισαν στυτική δυσλειτουργία για περισσότερο από 6 μήνες, συμπεριλαμβανομένων 34 ασθενών (17,3 %) στους οποίους η στυτική δυσλειτουργία δεν είχε υποχωρήσει κατά το τέλος της μελέτης. Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη VTP, 33 ασθενείς (16,8 %) εμφάνισαν στυτική δυσλειτουργία για περισσότερο από 6 μήνες, συμπεριλαμβανομένων 17 ασθενών (8,6 %) στους οποίους η στυτική δυσλειτουργία δεν είχε υποχωρήσει κατά το τέλος της μελέτης.

Κατακράτηση ούρων

Στην ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III, 30 ασθενείς (15,2 %) εμφάνισαν κατακράτηση ούρων. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση κατακράτησης ούρων ήταν 3 ημέρες (1–417). Η διάμεση διάρκεια ήταν 10 ημέρες (1–344).

Λοιμώξεις γεννητικών οργάνων/ουροποιητικού

Οι πιο συχνές λοιμώξεις είναι ορχίτιδα, επιδιδυμίτιδα και ουρολοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της κυστίτιδας. Στην ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III, 20 ασθενείς (10,2 %) στο σκέλος VTP με TOOKAD εμφάνισαν λοίμωξη των γεννητικών οργάνων/ουρολοιμώξη. Σε 5 ασθενείς (2,5 %) η λοίμωξη θεωρήθηκε σοβαρή. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων/ουρολοιμώξεων ήταν 22,5 ημέρες (4–360). Η διάμεση διάρκεια ήταν 21 ημέρες (4–197).

Ακράτεια ούρων

Στην ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III, 25 ασθενείς (12,7 %) εμφάνισαν ακράτεια ούρων (συμπεριλαμβανομένης ακράτειας, ακράτειας ούρων από προσπάθεια και επιτακτικού τύπου ακράτειας). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ακράτειας ούρων ήταν 4 ημέρες (1–142). Σε 18 ασθενείς, το ανεπιθύμητο συμβάν υποχώρησε με διάμεση διάρκεια 63,5 ημερών (1–360), ενώ σε 7 ασθενείς το ανεπιθύμητο συμβάν δεν είχε υποχωρήσει κατά το τέλος της μελέτης. Μόνο 1 ασθενής (0,5 %) είχε σοβαρή ακράτεια ούρων (βαθμού 3). Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση για την ακράτεια.

Περινεϊκή κάκωση, άλγος περινέου και προστατίτιδα

Περινεϊκή κάκωση και άλγος περινέου εμφανίστηκαν σε 46 ασθενείς (23,4 %) στην ελεγχόμενη ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III. Σε ορισμένες περιπτώσεις χρειάστηκε αναλγητική θεραπεία για το άλγος περινέου ή την ορθοπρωκτική δυσφορία. Ένας ασθενής είχε άλγος περινέου βαθμού 3 το οποίο ξεκίνησε 35 εβδομάδες μετά τη διαδικασία VTP και διήρκεσε περίπου 35 εβδομάδες μέχρι την υποχώρησή του χωρίς επακόλουθα.

Προστατίτιδα εμφανίστηκε σε 7 ασθενείς (3,6 %) στην ελεγχόμενη ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III. Ένας ασθενής είχε προστατίτιδα βαθμού 3 η οποία θεωρήθηκε σοβαρή, ξεκίνησε 4 ημέρες μετά τη διαδικασία VTP και διήρκεσε περίπου 31 εβδομάδες μέχρι την υποχώρησή της χωρίς επακόλουθα.

Στένωση ουρήθρας

Στη βασική ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III, στένωση ουρήθρας μέτριας ή σοβαρής μορφής εμφανίστηκε σε 2 ασθενείς (1,0 %), 5 έως 6 μήνες μετά τη διαδικασία. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτήθηκε διαστολή ουρήθρας (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες φάσης II για τον καρκίνο του προστάτη και ειδική άδεια

Εξωπροστατική νέκρωση

Εμφανίστηκαν δύο περιστατικά υπερβολικής εξωπροστατικής νέκρωσης λόγω εσφαλμένης βαθμονόμησης του λέιζερ, χωρίς κλινικά επακόλουθα. Εμφανίστηκε ένα περιστατικό εξωτερικού συριγγίου ουρήθρας λόγω εσφαλμένης τοποθέτησης των ινών (βλ. παράγραφο 4.4).

Φωτοτοξικότητα

Σε έναν ασθενή που υποβλήθηκε σε θεραπεία με 2 mg/kg TOOKAD, αναφέρθηκε ένα περιστατικό ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας βαθμού 3 σε 33 ημέρες μετά τη διαδικασία VTP. Αυτή υποχώρησε με μικρό έλλειμμα στο οπτικό πεδίο.

Προστατικό απόστημα

Στη μελέτη που διεξήχθη στη Λατινική Αμερική, αναφέρθηκε ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν προστατικού αποστήματος που θεωρήθηκε βαρείας μορφής σε έναν ασθενή που είχε υποβληθεί σε ετερόπλευρη διαδικασία VTP. Το περιστατικό υποχώρησε εντός τριών ημερών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένες κλινικές πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με TOOKAD. Υγιείς εθελοντές έχουν εκτεθεί σε δόσεις έως και 15 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης (αντίστοιχη με 13,73 mg/kg παδελιπορφίνης) χωρίς φωτοενεργοποίηση και 23 ασθενείς έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με 6 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης (αντίστοιχη με 5,49 mg/kg παδελιπορφίνης) χωρίς σημαντικά ζητήματα ασφάλειας.

Ωστόσο, είναι πιθανή η παράταση της φωτοευαισθητοποίησης και οι προφυλάξεις έναντι της έκθεσης στο φως θα πρέπει να διατηρούνται για 24 ώρες επιπλέον (βλ. παράγραφο 4.4).

Η υπερδοσολογία φωτός λέιζερ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητης εξωπροστατικής νέκρωσης (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ευαισθητοποιητές που χρησιμοποιούνται στη φωτοδυναμική θεραπεία/ακτινοθεραπεία, κωδικός ATC: L01XD07

Μηχανισμός δράσης

Η παδελιπορφίνη διατηρείται εντός του αγγειακού συστήματος. Κατά την ενεργοποίησή της με φως λέιζερ μήκους κύματος 753 nm, η παδελιπορφίνη ενεργοποιεί μια σειρά παθοφυσιολογικών συμβάντων που οδηγούν σε εστιακή νέκρωση εντός λίγων ημερών. Η ενεργοποίηση εντός της φωτιζόμενης αγγειακής δομής του όγκου δημιουργεί ρίζες οξυγόνου ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$), προκαλώντας τοπική υποξία που επάγει την απελευθέρωση ριζών μονοξειδίου του αζώτου ($\bullet\text{NO}$). Αυτό οδηγεί σε παροδική

αρτηριακή αγγειοδιαστολή που ενεργοποιεί την απελευθέρωση του αγγειοσυσπαστικού, ενδοθηλίνη-1. Η ταχεία κατανάλωση των ριζών •NO από ρίζες οξυγόνου οδηγεί στον σχηματισμό αντιδραστικών μορφών αζώτου (RNS) (π.χ. υπεροξυνιτρώδη), παράλληλα με την αρτηριακή σύσπαση. Επιπλέον, η μειωμένη παραμορφωτικότητα θεωρείται ότι ενισχύει την ικανότητα συσσώρευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τον σχηματισμό θρόμβων αίματος στη διεπιφάνεια της αρτηριακής παροχής (τροφοδοτούσες αρτηρίες) και της μικροκυκλοφορίας του όγκου, με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό της αγγειακής δομής του όγκου. Αυτό ενισχύεται από την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων που επάγεται από τις RNS και την έναρξη νέκρωσης των αυτοπολλαπλασιαζόμενων κυττάρων του όγκου μέσω υπεροξειδωσής της μεμβράνης τους.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη που υποβλήθηκαν σε VTP με TOOKAD, η νέκρωση παρατηρήθηκε με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) την ημέρα 7. Υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της συνολικής ενέργειας που χορηγήθηκε και του όγκου νέκρωσης που παρατηρήθηκε την ημέρα 7. Ο LDI αντιστοιχεί στον λόγο του αθροιστικού μήκους των φωτιζόμενων άκρων ινών (cm) προς τον όγκο (cc) της στοχευόμενης ζώνης προς θεραπεία. Η στοχευόμενη ζώνη αντιστοιχεί στον λοβό που περιέχει τις θετικές βιοψίες. Ο όγκος της μετράται μετά από οριοθέτηση του προστάτη με χρήση του λογισμικού καθοδήγησης θεραπείας. Σε μελέτες φάσης II, οι συνθήκες θεραπείας που αντιστοιχούσαν σε $LDI \geq 1$ συσχετίστηκαν με μέσο ποσοστό νέκρωσης της στοχευόμενης ζώνης την ημέρα 7 της τάξης του $89\% \pm 20,75$ για ετερόπλευρη θεραπεία. Ο $LDI \geq 1$ φάνηκε να συσχετίζεται με μεγαλύτερο όγκο νέκρωσης στην MRI της ημέρας 7 και με μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αρνητική βιοψία στους 6 μήνες, σε σύγκριση με $LDI < 1$ (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού νέκρωσης του προστάτη στην MRI της ημέρας 7 και της πιθανότητας αρνητικής βιοψίας προστάτη κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη φάσης III (PCM301)

Στη βασική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης III (PCM301), η οποία διεξήχθη σε 10 ευρωπαϊκές χώρες, τυχαιοποιήθηκαν 413 ασθενείς στο σκέλος VTP με TOOKAD ή στο σκέλος ανδρογονικού αποκλεισμού (AS).

Τα κύρια κριτήρια ένταξης ήταν καρκίνος του προστάτη χαμηλού κινδύνου με αδενοκαρκίνωμα προστάτη Gleason 3 + 3 το μέγιστο, δύο ή τρία ιστοτεμάχια βιοψίας θετικά για καρκίνο και μέγιστο μήκος 5 mm σε οποιοδήποτε ιστοτεμάχιο βιοψίας καρκίνου (τουλάχιστον 3 mm για ασθενείς με ένα μόνο θετικό ιστοτεμάχιο βιοψίας), κλινικό στάδιο έως και T2a, PSA ≤ 10 ng/mL, όγκος προστάτη ίσος ή μεγαλύτερος από 25 cc και μικρότερος από 70 cc.

Τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού ήταν τυχόν προηγούμενη ή τρέχουσα θεραπεία για καρκίνο του προστάτη, τυχόν χειρουργική επέμβαση για καλοήγη υπερτροφία του προστάτη, προσδόκιμο ζωής κάτω των 10 ετών και ιατρικές παθήσεις που αποκλείουν τη χρήση γενικής αναισθησίας.

Η διαδικασία VTP συνίστατο σε 10 λεπτά ενδοφλέβιας ένεσης 4 mg/kg TOOKAD, ακολουθούμενης από 22 λεπτά και 15 δευτερόλεπτα φωτισμού με φως λέιζερ 753 nm στα 200 J/cm ινών, εφαρμοζόμενου με τη χρήση διάμεσων οπτικών ινών τοποθετημένων διαπερινεϊκά στον προστάτη αδένα. Σε περίπτωση ετερόπλευρης νόσου, θα εφαρμοζόταν εστιακή θεραπεία του ενός λοβού. Σε περίπτωση αμφοτερόπλευρης νόσου (διαπιστωθείσας κατά την εισαγωγή ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης), θα εφαρμοζόταν αμφοτερόπλευρη θεραπεία, ταυτόχρονα ή διαδοχικά. Η επαναθεραπεία των λοβών που ευρίσκονταν θετικοί για καρκίνο στους 12 μήνες παρακολούθησης επιτρεπόταν.

Ο AS αφορούσε σειριακές απόλυτες μετρήσεις του PSA και υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη βιοψία του προστάτη στους 12 και στους 24 μήνες.

Η μελέτη είχε δύο συμπρωτεύοντα τελικά σημεία για τη VTP με TOOKAD σε σύγκριση με τον AS:

- A: Ποσοστό απουσίας επιβεβαιωμένου καρκίνου βάσει ιστολογίας στους 24 μήνες
- B: Διαφορά στο ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας που σχετίζεται με παρατηρηθείσα εξέλιξη της νόσου από χαμηλού έως μετρίου ή υψηλότερου κινδύνου καρκίνου του προστάτη. Ως

καρκίνος του προστάτη μετρίου/υψηλότερου κινδύνου ορίστηκε ένα από τα ακόλουθα:
 > 3 επιβεβαιωμένα θετικά για καρκίνο ιστοτεμάχια βιοψίας, κύριο ή δευτερεύον μοτίβο
 Gleason \geq 4, τουλάχιστον 1 ιστοτεμάχιο βιοψίας καρκίνου μήκους > 5 mm, PSA > 10 ng/mL σε
 3 διαδοχικές μετρήσεις, καρκίνος του προστάτη T3, μετάσταση, θάνατος σχετιζόμενος με
 καρκίνο του προστάτη.

Όλοι οι ασθενείς είχαν βαθμολογία Gleason \leq 3 + 3 κατά την έναρξη.

Σε κάθε πίνακα παρουσιάζονται επίσης τα αποτελέσματα των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια της ένδειξης (οι ασθενείς με ετερόπλευρο, χαμηλού κινδύνου εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη απέκλειαν τους ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου)

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ανά σκέλος.

Πίνακας 2: PCM301 – Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ανά σκέλος για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) και ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης

| Χαρακτηριστικό | Πληθυσμός ITT | | Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης | |
|---|---------------------------------|----------------------|---|---------------------|
| | Σκέλος VTP με TOOKAD N = 206 | Σκέλος AS N = 207 | Σκέλος VTP-με TOOKAD N = 80 | Σκέλος AS N = 78 |
| Ηλικία (έτη) | | | | |
| Μέση τιμή (SD) | 64,2 (6,70) | 62,9 (6,68) | 63,9 (6,27) | 62,3 (6,32) |
| Εύρος: ελάχ., μέγ. | 45, 85 | 44, 79 | 48, 74 | 46, 73 |
| Ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, n (%) | 6 (2,9) | 6 (2,9) | 0 | 0 |
| Ετερόπλευρη νόσος, n (%) | 157 (76,2) | 163 (78,7) | 80 (100) | 78 (100) |
| Αμφοτερόπλευρη νόσος, n (%) | 49 (23,8) | 44 (21,3) | Δεν ισχύει | Δεν ισχύει |
| Κλινικά στάδια | | | | |
| 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) |
| Συνολικός αριθμός θετικών ιστοτεμαχίων βιοψίας | | | | |
| Μέση τιμή (SD) | 2,1 (0,68) | 2,0 (0,72) | 2,2 (0,74) | 2,1 (0,76) |
| Εύρος: ελάχ., μέγ. | 1, 3 | 1, 3 | 1, 3 | 1, 3 |
| Εκτιμώμενος όγκος προστάτη (cc) | | | | |
| Μέση τιμή (SD) | 42,5 (12,49) | 42,5 (11,76) | 37,2 (9,67) | 37,6 (9,63) |
| Εύρος: ελάχ., μέγ. | 25, 70 | 25, 70 | 25, 68 | 25, 66 |
| PSA (ng/mL) | | | | |
| Μέση τιμή (SD) | 6,19 (2,114) | 5,91 (2,049) | 6,98 (1,796) | 7,12 (1,704) |
| Εύρος: ελάχ., μέγ. | 0,1, 10,0 | 0,5, 10,0 | 1,0, 10,0 | 3,1, 10,0 |

Από τους 206 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε VTP με TOOKAD, οι 10 δεν έλαβαν θεραπεία για διάφορους λόγους, όπως αποχώρηση από τη μελέτη, εκπλήρωση κριτηρίων αποκλεισμού, μη συμμόρφωση και άλλα ιατρικά συμβάντα.

Στον πίνακα 3 περιγράφονται τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας σε ολόκληρο τον προστάτη αδένα και στον υπό θεραπεία λοβό (πληθυσμός ITT και ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης).

Πίνακας 3: PCM301 – Συμπρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας – Ολόκληρος ο προστάτης αδένας και υπό θεραπεία λοβός(οί)* – Πληθυσμός ITT και ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης

| Αριθμός ασθενών με | Πληθυσμός ITT | | Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης | |
|---|---------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | Σκέλος VTP με TOOKAD N = 206 | Σκέλος AS N = 207 | Σκέλος VTP με TOOKAD N = 80 | Σκέλος AS N = 78 |
| A: Ποσοστό απουσίας επιβεβαιωμένου καρκίνου βάσει ιστολογίας στους 24 μήνες | | | | |
| Αρνητική βιοψία, n (%) | 101 (49,0) ^α | 28 (13,5) ^α | 36 (45,0) ^ε | 8 (10,3) ^ε |
| Αρνητική βιοψία στον υπό θεραπεία λοβό*, n (%) | 129 (62,6) ^β | 40 (19,3) ^β | 52 (65,0) ^{στ} | 11 (14,1) ^{στ} |
| Χωρίς αποτέλεσμα βιοψίας, n (%) | 38 (18,4) | 86 (41,5) | 11 (13,8) | 34 (43,6) |
| Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική θεραπεία λόγω απουσίας βιοψίας, n (%) | 12 (5,8) | 55 (26,6) ^γ | 6 (7,5) | 27 (34,6) |
| Άλλοι λόγοι ^δ , n (%) | 26 (12,6) | 31 (15,0) | 5 (6,3) | 7 (9,0) |
| Θετική βιοψία, n (%) | 67 (32,5) | 93 (44,9) | 33 (41,3) | 36 (46,2) |
| Θετική βιοψία στον υπό θεραπεία λοβό*, n (%) | 39 (18,9) | 81 (39,1) | 17 (21,3) | 33 (42,3) |
| ^α Λόγος κινδύνου (95% CI) = 3,62 (2,50, 5,26), τιμή p < 0,001 ^β Λόγος κινδύνου (95% CI) = 3,24 (2,41, 4,36), τιμή p < 0,001 ^γ Από τους 60 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική θεραπεία, 5 ασθενείς είχαν βιοψία τον μήνα 24 ^δ Για παράδειγμα: αποχώρηση από τη μελέτη, ιατρικός λόγος, άρνηση ασθενούς ^ε Λόγος κινδύνου (95% CI) = 4,39 (2,18, 8,83), τιμή p < 0,001 ^{στ} Λόγος κινδύνου (95% CI) = 4,61 (2,60, 8,16), τιμή p < 0,001 | | | | |
| B: Διαφορά στο ποσοστό αποτυχίας θεραπείας σχετιζόμενη με παρατηρούμενη εξέλιξη της νόσου | | | | |
| Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν εξέλιξη τον μήνα 24, n (%) | 58 (28,2) ^ς | 121 (58,5) ^ς | 27 (33,8) ^η | 53 (67,9) ^η |
| Εξέλιξη σε Gleason ≥ 4 | 49 (23,8) | 91 (44,0) | 19 (23,8) | 40 (51,3) |
| Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν εξέλιξη στον υπό θεραπεία λοβό* τον μήνα 24, n (%) | 24 (11,7) ^θ | 90 (43,5) ^θ | 7 (8,8) ^ι | 39 (50,0) ^ι |
| ^ς Προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου (95% CI) = 0,34 (0,24, 0,46), τιμή p ≤ 0,001 ^η Προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου (95% CI) = 0,31 (0,20, 0,50), τιμή p ≤ 0,001 ^θ Προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου (95% CI) = 0,17 (0,12, 0,27), τιμή p ≤ 0,001 ^ι Προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου (95% CI) = 0,11 (0,05, 0,25), τιμή p ≤ 0,001 | | | | |

* Ως υπό θεραπεία λοβός(οί) στο σκέλος AS ορίστηκε(αν) ο(οι) λοβός(οί) με νόσο κατά την έναρξη.

Ένας δευτερεύων στόχος ήταν ο καθορισμός της διαφοράς μεταξύ των δύο σκελών ως προς το ποσοστό επακόλουθης ριζικής θεραπείας για καρκίνο του προστάτη. Από τους 58 ασθενείς που παρουσίασαν εξέλιξη στο σκέλος VTP με TOOKAD, μόνο 11 υποβλήθηκαν σε ριζική θεραπεία, 18 ασθενείς υποβλήθηκαν σε δεύτερη διαδικασία VTP και 29 δεν έλαβαν περαιτέρω θεραπεία κατά το τέλος της μελέτης. Από τους 121 ασθενείς που παρουσίασαν εξέλιξη στο σκέλος AS, 54 υποβλήθηκαν σε ριζική θεραπεία και 67 δεν είχαν λάβει καμία δραστητική θεραπεία κατά το τέλος της μελέτης. Στους ασθενείς στο σκέλος AS δεν προσφέρθηκε επακόλουθη VTP. Κατά την αξιολόγηση της συνολικής ανοχής έως τον μήνα 24, οι ασθενείς μετά την εγγραφή που υποβλήθηκαν σε ριζική θεραπεία καταμετρήθηκαν επίσης για τη βαθμολόγηση των συμπτωμάτων του προστάτη και της στυτικής λειτουργίας.

Πίνακας 4: PCM301 – Αριθμός ασθενών με ριζική θεραπεία στους 24 μήνες – Πληθυσμός ITT και ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης

| Χαρακτηριστικό | Πληθυσμός ITT | | Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης | |
|---|---------------------------------|----------------------|---|---------------------|
| | Σκέλος VTP με TOOKAD N = 206 | Σκέλος AS N = 207 | Σκέλος VTP με TOOKAD N = 80 | Σκέλος AS N = 78 |
| Αριθμός ασθενών που ξεκίνησαν ριζική θεραπεία, n (%) | 12 (5,8) | 62 (29,9) | 6 (7,5) | 28 (35,9) |
| Αριθμός ασθενών που ξεκίνησαν ριζική θεραπεία μετά από εξέλιξη, n (%) | 11 (5,3) | 54 (26,1) | 5 (6,3) | 25 (32,1) |

Επίδραση στη νοσηρότητα του ουροποιητικού (IPSS) και τη στυτική λειτουργία (IEEF) μετά από VTP με TOOKAD

Όπως φαίνεται στον πίνακα 5, στη μελέτη PCM301, η Διεθνής Βαθμολογία Συμπτωμάτων Προστάτη (IPSS) έδειξε μέτρια αύξηση 7 ημέρες μετά τη διαδικασία VTP τόσο στον πληθυσμό ασθενών ITT όσο και στους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της ένδειξης. Αυτά τα αποτελέσματα βελτιώθηκαν τον μήνα 3 και επανήλθαν στις τιμές έναρξης τον μήνα 6, με περαιτέρω βελτίωση έως τον μήνα 24. Στο σκέλος ενεργού παρακολούθησης, η βαθμολογία IPSS επιδεινώθηκε ελαφρώς με την πάροδο του χρόνου έως τον μήνα 24.

Πίνακας 5. PCM301 – Επίδραση στη νοσηρότητα του ουροποιητικού (IPSS) – Πληθυσμός ITT και ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης

| | Πληθυσμός ITT | | | | Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης | | | |
|-----------|----------------------|-----------------|------------|-----------------|---|-----------------|------------|-----------------|
| | Σκέλος VTP με TOOKAD | | Σκέλος AS | | Σκέλος VTP με TOOKAD | | Σκέλος AS | |
| | n | Μέση βαθμολογία | n | Μέση βαθμολογία | n | Μέση βαθμολογία | n | Μέση βαθμολογία |
| Έναρξη | 179 | 7,6 (6,09) | 185 | 6,6 (5,30) | 71 | 6,7 (5,69) | 73 | 6,0 (4,34) |
| Ημέρα 7 | 180 | 14,8 (8,64) | Δεν ισχύει | | 72 | 14,2 (8,89) | Δεν ισχύει | |
| Μήνας 3 | 179 | 9,6 (6,86) | 190 | 7,2 (5,75) | 71 | 8,7 (5,72) | 72 | 6,6 (5,11) |
| Μήνας 6 | 182 | 7,5 (6,06) | 189 | 6,8 (5,84) | 74 | 6,4 (5,33) | 73 | 6,3 (5,36) |
| Μήνας 12 | 177 | 7,2 (5,85) | 173 | 7,3 (5,95) | 71 | 5,7 (5,01) | 68 | 7,1 (5,75) |
| Μήνας 24* | 165 | 6,6 (5,47) | 154 | 8,2 (6,47) | 66 | 5,5 (5,34) | 55 | 8,6 (6,56) |

*Οι βαθμολογίες τον μήνα 24 περιλαμβάνουν τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική θεραπεία

Όπως φαίνεται στον πίνακα 6, στο σκέλος VTP της μελέτης PCM301, οι βαθμολογίες του τομέα της στυτικής λειτουργίας βάσει του ερωτηματολογίου 15 στοιχείων για τον Διεθνή Δείκτη Στυτικής Λειτουργίας (IEEF-15) έδειξαν αξιοσημείωτη μείωση 7 ημέρες μετά τη διαδικασία VTP, ακολουθούμενη από επακόλουθη βελτίωση κατά τους επόμενους μήνες και έως τον μήνα 24, στον πληθυσμό ITT και στους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της ένδειξης.

Πίνακας 6: PCM301 – Επίδραση στη στυτική λειτουργία (ΠΕΦ) – Πληθυσμός ΙΤΤ και ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης

| | Πληθυσμός ΙΤΤ | | | | Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένδειξης | | | |
|-----------|----------------------|-----------------|------------|-----------------|---|-----------------|------------|-----------------|
| | Σκέλος VTP με TOOKAD | | Σκέλος AS | | Σκέλος VTP με TOOKAD | | Σκέλος AS | |
| | n | Μέση βαθμολογία | n | Μέση βαθμολογία | n | Μέση βαθμολογία | n | Μέση βαθμολογία |
| Έναρξη | 184 | 18,6 (10,22) | 188 | 20,6 (9,92) | 74 | 18,4 (10,31) | 74 | 20,8 (10,02) |
| Ημέρα 7 | 165 | 11,5 (10,96) | Δεν ισχύει | | 68 | 10,1 (10,82) | Δεν ισχύει | |
| Μήνας 3 | 171 | 14,7 (10,48) | 182 | 21,0 (9,84) | 69 | 14,3 (10,81) | 70 | 21,7 (9,95) |
| Μήνας 6 | 176 | 16,1 (9,98) | 185 | 20,4 (9,83) | 68 | 16,9 (9,78) | 72 | 20,6 (9,85) |
| Μήνας 12 | 170 | 15,1 (10,28) | 167 | 19,9 (10,29) | 70 | 16,7 (10,18) | 65 | 20,4 (10,44) |
| Μήνας 24* | 159 | 15,0 (10,70) | 152 | 16,8 (11,17) | 62 | 15,4 (11,11) | 54 | 16,4 (11,10) |

*Οι βαθμολογίες τον μήνα 24 περιλαμβάνουν τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική θεραπεία

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του TOOKAD μελετήθηκαν σε 42 υγιείς άρρενες εθελοντές (χωρίς φωτοενεργοποίηση) και σε 70 ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη (μετά από φωτοενεργοποίηση).

Κατανομή

Στους υγιείς άρρενες εθελοντές, ο μέσος όγκος κατανομής κυμάνθηκε από 0,064 έως 0,279 l/kg, για δοσολογίες από 1,25 έως 15 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης, το οποίο υποδεικνύει κατανομή στο εξωκυττάριο υγρό. Παρόμοιος μέσος όγκος κατανομής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη με τις δοσολογίες 2 και 4 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης (0,09-0,10 l/kg, αντίστοιχα).

Η δικαλιούχος παδελιπορφίνη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (99 %).

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το TOOKAD είναι απίθανο να αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 ή BSEP.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες μεταβολισμού *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια και κλάσματα S9 παρατηρήθηκε ελάχιστος μεταβολισμός της παδελιπορφίνης. Στις συγκεκριμένες μελέτες δεν παρατηρήθηκαν μεταβολίτες της παδελιπορφίνης.

Δεν έχει διεξαχθεί καμία μελέτη *in vitro* ή *in vivo* με ραδιοσημασμένη παδελιπορφίνη. Συνεπώς, η πιθανότητα κάποιου ποσοστού *in vivo* μεταβολισμού της παδελιπορφίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως.

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το TOOKAD είναι απίθανο να αποτελεί αναστολέα των ενζύμων του CYP450.

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το TOOKAD δεν αναστέλλει πλήρως τους μεταφορείς P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP και BSEP, αλλά θα μπορούσε να αναστέλλει τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3 (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η κάθαρση της δικαλιούχου παδελιπορφίνης σε υγιείς άρρενες εθελοντές που έλαβαν από 1,25 mg/kg έως και 15 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης κυμάνθηκε από 0,0245 έως 0,088 l/h/kg. Βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού (popPK), ο εκτιμώμενος χρόνος ημιζωής είναι 1,19 h ± 0,08 στα

4 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης. Παρόμοιος μέσος όγκος κάθαρσης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη με τις δοσολογίες 4 mg/kg και 2 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης (0,04–0,06 l/h/kg, αντίστοιχα). Η απέκκριση της παδελιπορφίνης μέσω των ούρων σε υγιείς εθελοντές ήταν πολύ χαμηλή (< 0,2 % της δόσης). Εάν ληφθεί υπόψη η μοριακή μάζα και η πολύ χαμηλή απέκκριση στα ούρα του μορίου, η αποβολή στα κόπρανα είναι η πιο πιθανή οδός αποβολής στους ανθρώπους.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Πολύ λίγοι ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών εγγράφηκαν σε μελέτες όπου πραγματοποιήθηκαν φαρμακοκινητικές μετρήσεις, επομένως δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει διαφορά στους συγκεκριμένους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές, η τιμή C_{max} καταδείχθηκε γραμμική από 1,25 mg/kg έως 15 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης, καλύπτοντας το θεραπευτικό εύρος.

Επιδράσεις συμμεταβλητών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι επιδράσεις της ηλικίας, του βάρους και της φυλής διερευνήθηκαν σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς. Τα αποτελέσματα της μελέτης ΦΚ πληθυσμού έδειξαν ότι η ηλικία, η φυλή, η κατάσταση υγείας και οι δείκτες ηπατικής λειτουργίας ήταν απίθανο να έχουν ουσιαστική και βιολογικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του TOOKAD.

Το σωματικό βάρος των ασθενών (εύρος 60-120 kg) παρουσίασε μια μικρή επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του TOOKAD για δόσεις έως και 5 mg/kg δικαλιούχου παδελιπορφίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Σε εξετάσεις γονοτοξικότητας *in vitro* βρέθηκε ότι η παδελιπορφίνη έχει ασθενές δυναμικό επαγωγής κλαστογόνου δράσης κατά τον φωτισμό με υπεριώδες (UV) φως. Αυτό σχετίζεται με τον μηχανισμό δράσης (σχηματισμός αντιδραστικών μορφών οξυγόνου).

Η παδελιπορφίνη επέδειξε κυτταροτοξικότητα παρουσία ακτινοβολίας UVA (*in vitro*) ενώ θεωρήθηκε φωτοτοξική σε ινδικά χοιρίδια (*in vivo*).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με την παδελιπορφίνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί

5 έτη

Μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα του TOOKAD στο φιαλίδιο του μετά την ανασύσταση με διάλυμα γλυκόζης 5 % έχει αποδειχθεί για 8 ώρες στους 15 °C–25 °C και στους 5 °C ± 3 °C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

TOOKAD 183 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Πορτοκαλί γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, σφραγισμένο με ελαστικό πώμα με σφράγιση από αλουμίνιο και καλυμμένο με μπλε πλαστικό αποσπώμενο πώμα, το οποίο περιέχει 183 mg παδελιπορφίνης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

TOOKAD 366 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Πορτοκαλί γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, σφραγισμένο με ελαστικό πώμα με σφράγιση από αλουμίνιο και καλυμμένο με λευκό πλαστικό αποσπώμενο πώμα, το οποίο περιέχει 366 mg παδελιπορφίνης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η παρασκευή του διαλύματος θα πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον με χαμηλό φωτισμό.

Το TOOKAD παρασκευάζεται με ανασύσταση της κόνεος για ενέσιμο διάλυμα με:

- 20 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % για το TOOKAD 183 mg
- 40 mL διαλύματος γλυκόζης 5 % για το TOOKAD 366 mg

Το φιαλίδιο πρέπει στη συνέχεια να περιστρέφεται ήπια για 2 λεπτά. Κάθε mL του προκύπτοντος διαλύματος θα περιέχει 9,15 mg παδελιπορφίνης. Το φιαλίδιο θα πρέπει να παραμένει σε όρθια θέση για 3 λεπτά, χωρίς να ανακινείται ή να μετακινείται περαιτέρω. Λόγω των φωτοευαίσθητοποιητικών ιδιοτήτων του TOOKAD, το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει στη συνέχεια να μεταφέρεται σε αδιαφανή σύριγγα, η οποία πρέπει να διατηρείται σε όρθια θέση για 3 λεπτά, ώστε να διαλυθεί τυχόν αφρός. Για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος στον ασθενή, πρέπει να χρησιμοποιείται ένα φίλτρο ένεσης 0,22 μm και αδιαφανής σωλήνας. Πρέπει να ακολουθούνται οι τυπικές οδηγίες χειρισμού των συριγγών.

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι σκουρόχρωμο. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας
Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)
Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του TOOKAD σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και τυχόν άλλων ζητημάτων που αφορούν το πρόγραμμα.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην αύξηση της ενημέρωσης και την παροχή πληροφοριών σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα ορισμένων σημαντικών αναγνωρισμένων κινδύνων της

παδελιπορφίνης, όπως η φωτοευαισθησία, καθώς και πληροφοριών σχετικά με τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις (συμπεριλαμβανομένης της VTP με TOOKAD) για τη θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του προστάτη, τα πιθανά οφέλη, τους κινδύνους και τις αβεβαιότητες της VTP με TOOKAD.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το TOOKAD, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το TOOKAD έχουν πρόσβαση/τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Οδηγός πληροφοριών για τον ασθενή
- Κατευθυντήρια γραμμή για τον ιατρό

Ο οδηγός πληροφοριών για τον ασθενή σχετικά με το TOOKAD πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Πληροφορίες σχετικά με τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις (συμπεριλαμβανομένης της VTP με TOOKAD) για τη θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του προστάτη
- Πληροφορίες σχετικά με τα δυνητικά οφέλη, τους κινδύνους και τις αβεβαιότητες της VTP με TOOKAD, όπως: αβεβαιότητες σχετικά με το μακροπρόθεσμο όφελος του TOOKAD, αβεβαιότητες σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια του TOOKAD και την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια τυχόν περαιτέρω απαιτούμενων θεραπειών, όπως ριζική προστατεκτομή
- Πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως στυτική δυσλειτουργία, ακράτεια ούρων, κατακράτηση ούρων/στένωμα ουρήθρας και φωτοευαισθησία, και την ανάγκη τήρησης των κανόνων προστασίας από το φως για 48 ώρες μετά τη διαδικασία.

Η κατευθυντήρια γραμμή για τον ιατρό σχετικά με το TOOKAD πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Προσεγγίσεις (συμπεριλαμβανομένης της VTP με TOOKAD) για τη θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του προστάτη και πιθανά οφέλη, κίνδυνοι και αβεβαιότητες της VTP με TOOKAD:
 - Δήλωση ότι οι πληροφορίες πέραν των δύο ετών μετά τη διαδικασία VTP με TOOKAD είναι περιορισμένες, συνεπώς, δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της VTP με TOOKAD
 - Πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια τυχόν απαιτούμενων επακόλουθων θεραπειών, όπως ριζική προστατεκτομή, δεν είναι διαθέσιμες επί του παρόντος
- Επεξήγηση των συνιστώσων της διαδικασίας VTP, όπως η ανάγκη τήρησης των κανόνων για την προστασία του ασθενούς από το φως μετά τη διαδικασία και για 48 ώρες, λόγω της φωτοευαισθητοποιητικής επίδρασης του TOOKAD, και παροχή αντιγράφου του φύλλου οδηγιών χρήσης του TOOKAD στον ασθενή πριν από τη διαδικασία VTP
- Επεξήγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να αναμένει ο ασθενής και της πιθανότητας να τις εμφανίσει
- Επεξήγηση της διαδικασίας καθώς και των σχετικών εκβάσεων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του TOOKAD με απλά γραφικά που περιλαμβάνονται στον οδηγό πληροφοριών για τον ασθενή.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

| Περιγραφή | Αναμενόμενη ημερομηνία |
|--|--|
| <p>Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του TOOKAD και η επίδρασή του στην εξέλιξη της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής επίδρασης στην αποτελεσματικότητα επακόλουθης ριζικής θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη, καθώς και να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του TOOKAD, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 3 σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη σε σύγκριση με ενεργή παρακολούθηση (μελέτη παρακολούθησης 7 ετών, συμπεριλαμβανομένης μελέτης εις βάθος βιοψίας) (PCM301 FU5).</p> | <p>Υποβολή τελικών αποτελεσμάτων μελέτης: 31/12/2020</p> |
| <p>Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του TOOKAD και η επίδρασή του στην εξέλιξη της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής επίδρασης στην αποτελεσματικότητα επακόλουθης ριζικής θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου καρκίνο του προστάτη (εξαιρουμένων των περιπτώσεων πολύ χαμηλού κινδύνου), καθώς να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του TOOKAD, ο ΚΑΚ πρέπει να πραγματοποιήσει μακροπρόθεσμη μελέτη παρατήρησης κοόρτης ασθενών με ετερόπλευρο, χαμηλού κινδύνου εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη που έχουν υποβληθεί σε VTP με TOOKAD (CLIN1501 PCM401) και να υποβάλει τα αποτελέσματά της.</p> | <p>Υποβολή τελικών αποτελεσμάτων μελέτης: 31/12/2025</p> |

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΟΟΚΑΔ 183 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
παδελιπορφίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 183 mg παδελιπορφίνης (ως δικαλιούχο άλας).
1 mL ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 9,15 mg παδελιπορφίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχο: Μαννιτόλη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1228/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΟΟΚΑΔ 183 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
παδελιπορφίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 183 mg παδελιπορφίνης (ως δικαλιούχο άλας).
1 mL ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 9,15 mg παδελιπορφίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχο: Μαννιτόλη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1228/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΟΟΚΑΔ 366 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
παδελιπορφίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 366 mg παδελιπορφίνης (ως δικαλιούχο άλας).
1 mL ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 9,15 mg παδελιπορφίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχο: Μαννιτόλη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1228/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΟΟΚΑΔ 366 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
παδελιπορφίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 366 mg παδελιπορφίνης (ως δικαλιούχο άλας).
1 mL ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 9,15 mg παδελιπορφίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχο: Μαννιτόλη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1228/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

TOOKAD 183 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
TOOKAD 366 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
παδελιπορφίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TOOKAD και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιηθεί το TOOKAD
3. Πώς χρησιμοποιείται το TOOKAD
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το TOOKAD
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TOOKAD και ποια είναι η χρήση του

Το TOOKAD είναι ένα φάρμακο που περιέχει παδελιπορφίνη (ως δικαλιούχο άλας). Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ανδρών που έχουν χαμηλού κινδύνου, εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη μόνο σε έναν λοβό, με τη χρήση μιας τεχνικής που ονομάζεται φωτοδυναμική θεραπεία αγγειακής στόχευσης (VTP). Η θεραπεία διεξάγεται υπό γενική αναισθησία (φάρμακα που σας κοιμίζουν για να μην νιώσετε πόνο και δυσφορία).

Χρησιμοποιούνται κοίλες βελόνες για την εισαγωγή των ινών στο σωστό σημείο του προστάτη. Μετά τη χορήγησή του, το TOOKAD πρέπει να ενεργοποιηθεί με φως λέιζερ που εκπέμπεται μέσω μιας ίνας που στοχεύει το φως στον καρκινικό όγκο. Το ενεργοποιημένο φάρμακο στη συνέχεια προκαλεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιηθεί το TOOKAD

Το TOOKAD δεν πρέπει να χρησιμοποιείται:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην παδελιπορφίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε υποβληθεί σε επέμβαση για τη θεραπεία καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη, συμπεριλαμβανομένης διουρηθρικής προστατεκτομής (TURP).
- Εάν ακολουθείτε ή έχετε ακολουθήσει στο παρελθόν οποιαδήποτε θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη.
- Εάν έχετε διαγνωστεί με ένα πρόβλημα του ήπατος που ονομάζεται χολόσταση.
- Εάν έχετε παρόξυνση φλεγμονώδους ορθικής νόσου του εντέρου.
- Εάν δεν μπορείτε να υποβληθείτε σε γενική αναισθησία ή επεμβατικές διαδικασίες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το TOOKAD πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από προσωπικό καταρτισμένο στη διαδικασία VTP.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν:

- νιώσετε ερεθισμό του δέρματος ή προβλήματα όρασης ή ερεθισμό των ματιών μετά τη διαδικασία VTP.
- εμφανίσετε δυσκολίες στην απόκτηση ή στη διατήρηση στύσης.
- νιώσετε μη φυσιολογικό πόνο μετά τη διαδικασία VTP.
- έχετε ιστορικό στένωσης της ουρήθρας ή προβλήματα ροής ούρων.
- εμφανίσετε ακούσια ούρηση μετά τη διαδικασία VTP.
- είχατε ενεργή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή οποιαδήποτε πάθηση που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης παθολογικής σύνδεσης μεταξύ του ορθού και της ουρήθρας (ορθοουρηθρικό συρίγγιο).
- έχετε μη φυσιολογική πήξη του αίματος.
- έχετε μειωμένη λειτουργία των νεφρών ή ακολουθείτε δίαιτα χαμηλή σε κάλιο.

Οι μέχρι τώρα πληροφορίες πέραν των 2 ετών μετά τη διαδικασία VTP είναι περιορισμένες, επομένως δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα ώστε να γνωρίζουμε αν το όφελος της VTP με TOOKAD είναι μεγάλης διάρκειας.

Εάν χρειαστείτε περαιτέρω θεραπεία, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες επί του παρόντος σχετικά με το εάν η VTP με TOOKAD επηρεάζει τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια άλλων θεραπειών (όπως χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του προστάτη ή ακτινοθεραπεία).

Φωτοευαισθησία

Το ισχυρό φως μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις και ενόχληση στα μάτια όσο το TOOKAD βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος.

Για 48 ώρες μετά τη διαδικασία, πρέπει να αποφεύγετε την έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως (συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης μέσα από παράθυρα) και όλες τις πηγές έντονου φωτός, σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους. Αυτό περιλαμβάνει κρεβάτια τεχνητού μαυρίσματος (σολάριουμ), φωτεινές οθόνες υπολογιστή (βλ. προφυλάξεις παρακάτω) και φώτα εξέτασης από ιατρικό εξοπλισμό.

Οι αντηλιακές κρέμες δεν σας προστατεύουν από τον τύπο φωτός (εγγύς υπέρυθρη ακτινοβολία) που μπορεί να προκαλέσει προβλήματα μετά τη διαδικασία.

Εάν νιώσετε ενόχληση στο δέρμα ή στα μάτια ενώ βρίσκεστε στο νοσοκομείο, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, ώστε να μειώσει το επίπεδο φωτισμού και να λάβει επιπλέον μέτρα για την προστασία σας από το τεχνητό και το φυσικό φως.

Πρώτες 12 ώρες μετά τη διαδικασία VTP

Μετά τη διαδικασία, πρέπει να φοράτε προστατευτικά γυαλιά και να μείνετε υπό ιατρική παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 ώρες σε αίθουσα με μειωμένο φωτισμό.

Η ιατρική ομάδα θα αποφασίσει εάν μπορείτε να βγείτε από το νοσοκομείο το ίδιο βράδυ μετά τη θεραπεία σας. Μπορεί να χρειαστεί να διανυκτερεύσετε εάν δεν έχετε αναρρώσει πλήρως από τη γενική αναισθησία και ανάλογα με την κατάστασή σας.

Πρέπει να παραμείνετε σε συνθήκες μειωμένου φωτισμού, χωρίς να εκθέσετε το δέρμα και τα μάτια σας στο ηλιακό φως. Χρησιμοποιείτε μόνο λαμπτήρες με μέγιστη ισχύ 60 watt (για λαμπτήρες πυρακτώσεως) ή 6 watt (για λαμπτήρες LED) ή 12 watt (για λαμπτήρες φθορισμού χαμηλής ενέργειας). Μπορείτε να παρακολουθείτε τηλεόραση από απόσταση 2 μέτρων και, 6 ώρες μετά τη διαδικασία, μπορείτε να χρησιμοποιείτε ηλεκτρονικές συσκευές όπως smartphone, tablet και υπολογιστές. Σε περίπτωση που πρέπει να βγείτε έξω κατά τη διάρκεια της ημέρας, πρέπει να φοράτε προστατευτικά ενδύματα και γυαλιά υψηλής προστασίας για να προφυλάξετε το δέρμα και τα μάτια σας.

12–48 ώρες μετά τη διαδικασία VTP

Μπορείτε να βγείτε έξω κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά μόνο σε περιοχές με σκιά ή εάν ο ουρανός είναι νεφосκεπής. Πρέπει να φοράτε σκούρα ρούχα και να φροντίσετε να προστατεύετε τα χέρια και το πρόσωπό σας από τον ήλιο.

Αφού περάσουν 48 μετά τη διαδικασία, μπορείτε να συνεχίσετε τις κανονικές σας δραστηριότητες και μπορείτε να εκτεθείτε σε άμεσο ηλιακό φως.

Στις κλινικές μελέτες, δεν έλαβε TOOKAD κανένας ασθενής με παθήσεις ευαισθησίας στο φως, όπως πορφυρία, ιστορικό ευαισθησίας στο ηλιακό φως ή ιστορικό φωτοαλλεργικής δερματίτιδας. Ωστόσο, η βραχεία διάρκεια δράσης του TOOKAD σημαίνει ότι ο κίνδυνος ενισχυμένης φωτοτοξικότητας αναμένεται να είναι χαμηλός, εφόσον ακολουθούνται αυστηρά οι προφυλάξεις έναντι της έκθεσης σε φως.

Ενδέχεται να υπάρχει ένας πρόσθετος κίνδυνος οφθαλμικής φωτοευαισθησίας σε ασθενείς που έχουν λάβει ενδοφθάλμια θεραπεία κατά του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF) (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της ανάπτυξης νέων αιμοφόρων αγγείων). Εάν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία VEGF πρέπει να φροντίζετε ιδιαίτερα την προστασία των ματιών σας από το φως για 48 ώρες μετά την ένεση του TOOKAD. Η ταυτόχρονη χρήση συστηματικών αναστολέων του VEGF δεν συνιστάται με το TOOKAD.

Για τα φωτοευαισθητοποιητικά φάρμακα, βλ. επίσης την παράγραφο «Άλλα φάρμακα και TOOKAD».

Δυσκολίες στην απόκτηση ή στη διατήρηση στύσης

Υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν δυσκολίες στην απόκτηση ή στη διατήρηση στύσης αμέσως μετά τη διαδικασία, οι οποίες μπορεί να διαρκέσουν περισσότερο από 6 μήνες.

Κίνδυνος βλάβης κοντά στον προστάτη αδένα

Επειδή οι ίνες που μεταφέρουν το φως πρέπει να τοποθετηθούν με τρόπο ώστε να είναι εκτεθειμένος ολόκληρος ο λοβός του προστάτη, είναι πιθανό να προκληθεί κάποια βλάβη στο εξωτερικό του προστάτη. Κανονικά πρόκειται απλά για το λίπος γύρω από τον προστάτη και δεν είναι σημαντικό, αλλά υπάρχει πιθανότητα να επηρεαστούν και γειτονικά όργανα, όπως η ουροδόχος κύστη και το ορθό. Αυτό κανονικά αποφεύγεται με προσεκτικό σχεδιασμό αλλά, σε περίπτωση που συμβεί, υπάρχει κίνδυνος σχηματισμού μη φυσιολογικής σύνδεσης μεταξύ του ορθού και της ουροδόχου κύστης ή του δέρματος. Αυτό είναι πολύ σπάνιο.

Πρόβλημα που σχετίζεται με την ουρήθρα

Εάν έχετε ιστορικό στένωσης της ουρήθρας ή προβλήματα ροής ούρων, η θεραπεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κακής ροής ή κατακράτησης ούρων.

Ακράτεια ούρων

Έχει παρατηρηθεί βραχυπρόθεσμη ακράτεια ούρων η οποία μπορεί να οφείλεται σε ουρολοίμωξη ή επιτακτικότητα, λόγω ερεθισμού της ουρήθρας κατά τη διαδικασία. Η κατάσταση υποχωρεί από μόνη της ή με θεραπεία της λοίμωξης.

Ενεργή φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Εάν είχατε ενεργή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή οποιαδήποτε πάθηση που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης παθολογικής σύνδεσης μεταξύ του ορθού και της ουρήθρας (ορθοουρηθρικό συρίγγιο), η θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση.

Μη φυσιολογική πήξη

Οι ασθενείς με μη φυσιολογική πήξη μπορεί να εμφανίσουν υπερβολική αιμορραγία από την εισαγωγή των βελονών που απαιτούνται για την τοποθέτηση των ινών που καθοδηγούν το φως λέιζερ. Αυτό μπορεί επίσης να προκαλέσει μώλωπες, αίμα στα ούρα ή/και τοπικό πόνο. Η μη φυσιολογική πήξη δεν αναμένεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης της θεραπείας, ωστόσο συνιστάται τα φάρμακα

που επηρεάζουν την πήξη να διακόπτονται κατά την περίοδο πριν και αμέσως μετά τη διαδικασία VTP.

Για τις επιδράσεις των αντιπηκτικών και των αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων, βλ. επίσης την παράγραφο «Άλλα φάρμακα και TOOKAD».

Ασθενείς υπό δίαιτα ελεγχόμενου καλίου

Αυτό το φάρμακο περιέχει κάλιο. Γενικά, η δόση του TOOKAD περιέχει λιγότερο από 1 mmol (39 mg) καλίου, είναι, δηλαδή, ουσιαστικά «ελεύθερη καλίου». Ωστόσο, οι ασθενείς με βάρος άνω των 115 kg θα λάβουν περισσότερο από 1 mmol καλίου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς υπό δίαιτα ελεγχόμενου καλίου, όπου μια αύξηση στα επίπεδα καλίου στον ορό θα θεωρείτο επιβλαβής.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και TOOKAD

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή. Ορισμένα φάρμακα (ιδιαίτερα φάρμακα που είναι φωτοευαισθητοποιητικά ή που επηρεάζουν την πήξη του αίματος) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το TOOKAD και πρέπει να διακόπτονται πριν από τη χρήση του TOOKAD. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να μην λάβετε ορισμένα φάρμακα για αρκετές ημέρες μετά τη διαδικασία VTP. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει επίσης ποια φάρμακα μπορείτε να αντικαταστήσετε, εφόσον απαιτείται, και πότε μπορείτε να ξεκινήσετε ξανά αυτά τα φάρμακα μετά τη διαδικασία VTP.

Οι τύποι φαρμάκων που μπορεί να σας συμβουλέψει ο γιατρός σας να διακόψετε προσωρινά είναι οι εξής:

Φάρμακα με δυνητική φωτοευαισθητοποιητική επίδραση:

- Ορισμένα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων (τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, κινολόνες).
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχιατρικών παθήσεων (φαινοθειαζίνες).
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου II (υπογλυκαιμικές σουλφοναμίδες).
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης, του οιδήματος, της καρδιακής ανεπάρκειας ή της νεφρικής ανεπάρκειας (διουρητικά με θειαζίδη).
- Ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων (γκριζοφουλβίνη).
- Ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής αρρυθμίας (αμιοδαρόνη).

Αυτά τα φάρμακα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν από τη διαδικασία με το TOOKAD και για τουλάχιστον 3 ημέρες μετά τη διαδικασία ή να αντικαθίστανται από άλλες θεραπείες χωρίς φωτοευαισθητοποιητικές ιδιότητες. Εάν δεν είναι εφικτή η διακοπή ενός φωτοευαισθητοποιητικού φαρμάκου (όπως η αμιοδαρόνη), μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη ευαισθησία και μπορεί να χρειαστεί να λάβετε μέτρα προστασίας από την άμεση έκθεση στο φως για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Αντιπηκτικά (φάρμακα που προλαμβάνουν την πήξη του αίματος)

Αυτά τα φάρμακα (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν από τη διαδικασία VTP με TOOKAD.

Αντιαμοπεταλιακοί παράγοντες [φάρμακα που μειώνουν τη συσσώρευση (συγκόλληση) αιμοπεταλίων στο αίμα και μειώνουν την πήξη]

Αυτά τα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν από τη διαδικασία VTP με TOOKAD και η θεραπεία να ξεκινά ξανά τουλάχιστον 3 ημέρες μετά τη διαδικασία.

Άλλα φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το TOOKAD

Η χρήση φαρμάκων όπως η ρεπαγλινίδη, η ατορβαστατίνη, η πιταβαστατίνη, η πραβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη, η σιμβαστατίνη, η βοσεντάνη και η γλυβουρίδη πρέπει να αποφεύγεται την ημέρα χορήγησης του TOOKAD και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Αντισύλληψη

Εσείς ή η σύντροφός σας θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης για την πρόληψη εγκυμοσύνης της συντρόφου σας για 90 ημέρες μετά τη διαδικασία VTP. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιηθούν και το διάστημα χρήσης τους. Εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος εντός τριών μηνών από τη θεραπεία σας, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Το TOOKAD δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το TOOKAD δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, επειδή η διαδικασία περιλαμβάνει γενική αναισθησία, δεν θα πρέπει να εκτελείτε περίπλοκες εργασίες, όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων, έως 24 ώρες μετά τη χρήση γενικής αναισθησίας.

3. Πώς χρησιμοποιείται το TOOKAD

Το TOOKAD περιορίζεται μόνο σε νοσοκομειακή χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από προσωπικό καταρτισμένο στη διαδικασία VTP.

Δόση

Η συνιστώμενη δόση TOOKAD είναι μία εφάπαξ δόση 3,66 mg ανά kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη με ένεση σε φλέβα. Η ένεση διαρκεί 10 λεπτά.

Για οδηγίες προς επαγγελματίες υγείας σχετικά με την ανασύσταση του TOOKAD πριν από την ένεση, βλ. «Ανασύσταση της κόνεος TOOKAD για ενέσιμο διάλυμα».

Θα υποβληθεί σε θεραπεία μόνο ο λοβός που περιέχει τον καρκίνο. Δεν συνιστώνται πρόσθετες διαδικασίες VTP του προστάτη.

Διαδικασία VTP

Την προηγούμενη ημέρα και κατά την έναρξη της διαδικασίας VTP, πραγματοποιείται ορθική προετοιμασία για τον καθαρισμό του ορθού. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει αντιβιοτικά για την πρόληψη λοίμωξης και α-αποκλειστές (φάρμακα που χορηγούνται για την πρόληψη δυσκολιών στην ούρηση). Θα σας χορηγηθεί γενική αναισθησία για να κοιμηθείτε πριν από τη διαδικασία VTP. Οι ίνες που μεταφέρουν το φως λέιζερ εισάγονται στον προστάτη με τη χρήση κοίλων βελονών. Το TOOKAD ενεργοποιείται αμέσως μετά την ένεση με την εκπομπή φωτός μέσω των ινών από μια συνδεδεμένη συσκευή λέιζερ.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επιπλέον, η εισαγωγή βελονών στον προστάτη αδένα και η εισαγωγή ουροκαθετήρα για τη διαδικασία μπορεί να συνδέονται με περαιτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με το TOOKAD και με τη διαδικασία VTP.

Εάν εμφανίσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας:**

- Κατακράτηση ούρων (αδυναμία ούρησης). Λίγες ημέρες μετά τη διαδικασία VTP, μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν δυσκολίες (ανεπαρκή ροή λόγω στένωσης της ουρήθρας) ή αδυναμία ούρησης. Αυτό μπορεί να καταστήσει αναγκαία την εισαγωγή καθετήρα στην ουροδόχο κύστη σας μέσω του πέους. Ο καθετήρας θα παραμείνει τοποθετημένος για μερικές ημέρες ή εβδομάδες ώστε να αποστραγγίζει τα ούρα.
- Μετά τη διαδικασία μπορεί να εμφανιστεί πυρετός, πόνος και οίδημα στην περιοχή της επέμβασης. Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, του προστάτη ή του αναπαραγωγικού συστήματος. Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας, καθώς μπορεί να χρειάζεστε περαιτέρω ανάλυση αίματος ή ούρων και θεραπεία με αντιβιοτικά. Αυτές οι λοιμώξεις συνήθως θεραπεύονται εύκολα.

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, μπορεί να εμφανιστούν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Προβλήματα ή πόνος κατά την ούρηση (όπως πόνος ή δυσφορία κατά την ούρηση, πόνος στην ουροδόχο κύστη, επιτακτική ανάγκη ούρησης ή συχνότερη ούρηση κατά τη διάρκεια της νύχτας, ακούσια ούρηση)
- Σεξουαλικά προβλήματα (όπως δυσκολία στην απόκτηση ή στη διατήρηση στύσης, αποτυχία εκσπερμάτισης, απώλεια επιθυμίας ή πόνος κατά τη συνουσία)
- Αίμα στα ούρα (αιματοουρία)
- Περινεϊκή κάκωση, όπως μώλωπες στο δέρμα, μώλωπες κοντά στο σημείο τοποθέτησης των βελονών στον προστάτη, πόνος και ευαισθησία
- Πόνος και δυσφορία στα γεννητικά όργανα (φλεγμονή των όρχεων ή της επιδιδυμίδας, πόνος λόγω φλεγμονής ή ίνωσης του προστάτη)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα)

- Ορθοπρωκτική δυσφορία (δυσφορία κοντά στον πρωκτό και ακριβώς στο εσωτερικό του πρωκτού), αιμορροΐδες, πρωκταλγία (πόνος στην περιοχή του πρωκτού)
- Εντερικά προβλήματα (όπως διάρροια ή περιστασιακή εγκόπριση)
- Γενικός και μυοσκελετικός πόνος (πόνος στους μύες/στα οστά, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία ή αιμορραγία στις αρθρώσεις)
- Αιματοσπερμία (παρουσία αίματος κατά την εκσπερμάτιση)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Αυξήσεις στα λιπίδια του αίματος, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση, αυξημένο κάλιο, αυξημένο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA).
- Δερματική αντίδραση, ερύθημα (κοκκίνισμα), εξάνθημα, ξηρότητα, κνησμός, αποχρωματισμός
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που σχετίζονται με την πήξη
- Δυσφορία στην κοιλιακή χώρα
- Κόπωση (κούραση).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα)

- Ζάλη, πτώση
- Πονοκέφαλος

- Διαταραχή αισθητικότητας, μυρμηκίαση (αίσθηση σαν περπάτημα εντόμων πάνω ή κάτω από το δέρμα)
- Ερεθισμός των ματιών, φωτοφοβία (δυσανεξία στο φως)
- Δύσπνοια προσπάθειας (υπερβολικό λαχάνιασμα κατά τη διάρκεια ή μετά από άσκηση)
- Διαταραχή διάθεσης
- Μειωμένο βάρος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Appendix V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το TOOKAD

Δεν χρειάζεται να φυλάξετε το συγκεκριμένο προϊόν. Αυτό το φάρμακο φυλάσσεται υπ' ευθύνη του ειδικού.

Οι ακόλουθες πληροφορίες απευθύνονται αποκλειστικά στον ειδικό.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του προστατευτικού μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TOOKAD

- Η δραστική ουσία είναι η παδελιπορφίνη.
Κάθε φιαλίδιο TOOKAD 183 mg περιέχει 183 mg παδελιπορφίνης (ως καλιούχο άλας).
Κάθε φιαλίδιο TOOKAD 366 mg περιέχει 366 mg παδελιπορφίνης (ως καλιούχο άλας).
1 mL ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 9,15 mg παδελιπορφίνης.
- Το άλλο συστατικό είναι η μαννιτόλη.

Εμφάνιση του TOOKAD και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το TOOKAD είναι μια σκουρόχρωμη κόνις.

Κάθε κουτί TOOKAD 183 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει ένα πορτοκαλί γυάλινο φιαλίδιο με μπλε πώμα.

Κάθε κουτί TOOKAD 366 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει ένα πορτοκαλί γυάλινο φιαλίδιο με λευκό πώμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ανασύσταση του **TOOKAD** κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Το διάλυμα πρέπει να παρασκευάζεται σε περιβάλλον με χαμηλό φως λόγω των φωτοευαισθητοποιητικών ιδιοτήτων του φαρμάκου.

1. Προβείτε σε ανασύσταση του διαλύματος προσθέτοντας:
 - για το **TOOKAD 183 mg**: **20 mL** διαλύματος γλυκόζης 5 % στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι
 - για το **TOOKAD 366 mg**: **40 mL** διαλύματος γλυκόζης 5 % στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι
2. Περιστρέψτε το φιαλίδιο ήπια για 2 λεπτά. Η συγκέντρωση του τελικού διαλύματος είναι 9,15 mg/mL.
3. Αφήστε το φιαλίδιο να παραμείνει σε όρθια θέση για 3 λεπτά, χωρίς να το ανακινήσετε ή να το μετακινήσετε περαιτέρω.
4. Μεταφέρετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου σε μια αδιαφανή σύριγγα.
5. Αφήστε την αδιαφανή σύριγγα να παραμείνει σε όρθια θέση για 3 λεπτά, ώστε να διαλυθεί τυχόν αφρός.
6. Τοποθετήστε στη σύριγγα ένα φίλτρο ένεσης 0,22 μm.
7. Συνδέστε στο φίλτρο έναν αδιαφανή σωλήνα.

Το ανασυσταθέν διάλυμα προς έγχυση είναι σκουρόχρωμο.

Φωτισμός για φωτοενεργοποίηση του **TOOKAD**

Το **TOOKAD** ενεργοποιείται τοπικά αμέσως μετά την ένεση με φως λέιζερ στα 753 nm, το οποίο εκπέμπεται από διάμεσες οπτικές ίνες από συσκευή λέιζερ ισχύος 150 mW/cm που παρέχει ενέργεια 200 J/cm επί 22 λεπτά και 15 δευτερόλεπτα.

Ο σχεδιασμός της τοποθέτησης των οπτικών ινών πρέπει να πραγματοποιείται κατά την έναρξη της διαδικασίας με χρήση του λογισμικού καθοδήγησης της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, οι οπτικές ίνες επιλέγονται και τοποθετούνται διαπερινεϊκά στο εσωτερικό του προστάτη αδένου υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση για την επίτευξη δείκτη οπτικής πυκνότητας (LDI) ≥ 1 στον στοχευόμενο ιστό.

Συνθήκες φύλαξης

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την ανασύσταση με διάλυμα γλυκόζης 5 % στο φιαλίδιο του, η χημική και η φυσική σταθερότητα του TOOKAD έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 15°C–25°C και στους 5°C ± 3°C. Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.