

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOOKAD 183 mg poudre pour solution injectable
TOOKAD 366 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TOOKAD 183 mg poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 183 mg de padéliporfine (sous forme de sel dipotassique).

TOOKAD 366 mg poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 366 mg de padéliporfine (sous forme de sel dipotassique).

1 ml de solution reconstituée contient 9,15 mg de padéliporfine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable. La poudre est un lyophilisat de couleur sombre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TOOKAD est indiqué en monothérapie chez des patients adultes présentant un adénocarcinome de la prostate à bas risque, unilatéral et non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans et:

- un stade clinique T1c ou T2a,
- score de Gleason ≤ 6 , fondé sur des stratégies de biopsies de haute résolution,
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- 3 carottes positives pour le cancer, avec une longueur maximale de tissu tumoral par carotte inférieure à 5 mm OU 1-2 carottes positives pour le cancer avec une carotte envahie à plus de 50 % ou une densité de PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Posologie et mode d'administration

TOOKAD est réservé à un usage hospitalier. Il doit être administré exclusivement par des professionnels formés à la thérapie photodynamique à visée vasculaire (VTP).

Posologie

La posologie recommandée pour TOOKAD est une dose unique de 3,66 mg/kg de padéliporfine.

TOOKAD est administré dans le cadre d'une VTP focale. L'intervention de VTP est effectuée sous anesthésie générale après préparation rectale. Le médecin peut décider de prescrire des antibiotiques en prophylaxie et des alphasbloquants.

La répétition du traitement du même lobe ou le traitement séquentiel du lobe controlatéral de la prostate ne sont pas recommandés (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique. L'exposition à la padéliporfine est supposée être plus élevée et/ou prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être fournie. TOOKAD doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

TOOKAD est contre-indiqué chez les patients pour lesquels une cholestase a été diagnostiquée.

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale de TOOKAD est minime; aucun ajustement de dose n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Ce médicament contient du potassium. Cela doit être pris en compte (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de TOOKAD dans la population pédiatrique pour le traitement du cancer de la prostate localisé et à bas risque.

Mode d'administration

TOOKAD est administré par voie intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution de TOOKAD avant administration, voir la rubrique 6.6.

Illumination pour la photoactivation de TOOKAD

La solution est administrée par une injection intraveineuse d'une durée de 10 minutes. Ensuite, la prostate est aussitôt illuminée durant 22 minutes et 15 secondes par une lumière laser à 753 nm transmise par des fibres optiques interstitielles via un équipement laser à une puissance de 150 mW/cm de fibre et une énergie de 200 J/cm.

La planification du positionnement des fibres optiques doit être effectuée au début de l'intervention, au moyen du logiciel de planification de traitement. Durant l'intervention, le nombre et la longueur des fibres optiques sont sélectionnés en fonction de la forme et de la taille de la prostate et les fibres optiques sont insérées dans la glande prostatique par voie transpérinéale sous guidage échographique afin d'obtenir un indice de densité de lumière (LDI) ≥ 1 dans le tissu cible. Le traitement ne doit pas être entrepris chez les patients pour lesquels il est impossible d'obtenir un LDI ≥ 1 (voir rubrique 5.1).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Toute intervention antérieure sur la prostate ayant pu endommager le sphincter urinaire interne, y compris une résection transurétrale de la prostate (RTUP) réalisée pour traiter une hypertrophie bénigne de la prostate.

Traitement actuel ou antérieur du cancer de la prostate.

Patients chez lesquels une cholestase a été diagnostiquée.

Aggravation en cours d'une maladie inflammatoire de l'intestin touchant le rectum (voir rubrique 4.4).

Toute contre-indication à l'anesthésie générale ou aux procédures invasives.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Localisation de la tumeur

Avant le traitement, il convient de localiser précisément la tumeur et de confirmer le caractère unilatéral de cette localisation par des stratégies de biopsie à haute résolution fondées sur les meilleures pratiques actuelles, telles que l'IRM multiparamétrique ou des biopsies étendues.

Le traitement simultané des deux lobes de la prostate a produit des résultats moins probants lors des essais cliniques et ne doit pas être réalisé.

Le nombre de patients chez lesquels le traitement du lobe ipsilatéral a été répété ou un traitement séquentiel du lobe controlatéral a été mené est trop faible pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'une deuxième intervention de VTP avec TOOKAD.

Suivi après une VTP avec TOOKAD

Les données issues de biopsies effectuées plus de deux ans après un traitement par TOOKAD sont limitées, par conséquent l'efficacité à long terme n'a pas été établie. Une tumeur résiduelle a été observée dans les biopsies de suivi du lobe traité à 12 et 24 mois, habituellement en dehors du volume traité mais parfois au sein de la zone nécrosée.

Les données disponibles sont limitées concernant les résultats à long terme et les conséquences potentielles de la cicatrisation locale après l'administration de TOOKAD en cas de progression de la maladie.

À ce jour, il a été démontré que la VTP avec TOOKAD retarde la nécessité de recourir à des traitements radicaux et l'exposition à leurs toxicités. Un suivi plus long sera nécessaire afin d'établir si la VTP avec TOOKAD est curative chez certains patients.

À la suite d'une VTP avec TOOKAD, les patients doivent être surveillés, par toucher rectal et dosage du PSA sérique avec évaluation de la cinétique du PSA (temps de doublement du PSA et vélocité du PSA). Le PSA doit être contrôlé tous les 3 mois pendant les 2 premières années suivant la VTP, puis tous les 6 mois afin d'évaluer la cinétique du PSA [temps de doublement du PSA (PSADT) et vélocité du PSA]. La réalisation d'un toucher rectal (TR) est recommandée au moins une fois par an ou à une fréquence plus élevée en cas d'indication clinique. Une biopsie de routine est recommandée 2-4 ans et 7 ans après la VTP et des biopsies supplémentaires seront pratiquées sur la base de l'examen clinique et du contrôle du PSA. Une IRM multiparamétrique peut être utilisée afin d'aider à la prise de décisions mais, pour l'instant, ne remplace pas la biopsie. En cas de biopsies positives, les patients dépassant le seuil du risque bas (c'est-à-dire avec un SG > 6, > 3 carottes positives ou au moins une carotte avec une longueur de tissu tumoral > 5 mm) devront être orientés vers un traitement radical.

Traitement radical après une VTP

La sécurité et l'efficacité d'un traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) après une VTP sont incertaines. Les informations disponibles sont limitées concernant la sécurité et l'efficacité d'une prostatectomie radicale après une VTP par TOOKAD. Sur des petites séries chirurgicales, il a été rapporté des tumeurs de stade T3, des marges positives et des cas d'impuissance. Dans les 24 mois de l'étude pivot de phase III menée en Europe, aucun patient n'a subi de radiothérapie radicale après une VTP avec TOOKAD.

Photosensibilité

Il existe un risque de photosensibilité cutanée et oculaire en cas d'exposition à la lumière après une VTP avec TOOKAD.

Il est important que tous les patients suivent les précautions mentionnées ci-dessous relatives à l'exposition à la lumière pendant les 48 heures suivant l'intervention afin de minimiser le risque de survenue de lésions de la peau et des yeux.

Les patients doivent éviter de s'exposer directement à la lumière du soleil (y compris à travers des vitres) ainsi qu'à toute source de lumière vive, en intérieur comme en extérieur. Cela inclut les bancs solaires, les écrans d'ordinateur très lumineux et les lampes utilisées pour les examens médicaux telles que les ophtalmoscopes, otoscopes et équipements d'endoscopie, pendant 48 heures après la VTP.

Les crèmes solaires ne protègent pas contre les rayons infrarouges et, ainsi, ne fournissent pas une protection adéquate.

Si le patient se plaint d'une gêne au niveau de la peau ou des yeux au cours de l'hospitalisation, l'intensité lumineuse doit être diminuée et le patient doit être bien protégé des lumières artificielles et naturelles.

12 premières heures après l'intervention par VTP

Le patient doit porter des lunettes de protection et rester sous surveillance médicale pendant au moins 6 heures, dans une pièce dont l'éclairage sera atténué.

Le patient peut être autorisé à quitter l'hôpital le soir même à la discrétion du médecin.

Le patient devra rester dans un environnement faiblement éclairé sans aucune exposition directe de sa peau et de ses yeux à la lumière du jour. Le patient ne pourra utiliser que des ampoules à incandescence d'une puissance maximale de 60 watts ou équivalente (soit 6 watts pour les ampoules LED, 12 watts pour les ampoules fluorescentes à basse consommation).

Le patient peut regarder la télévision à une distance de deux mètres minimum et, après 6 heures, peut utiliser des appareils électroniques tels que smartphones, tablettes et ordinateurs. Si le patient doit sortir durant la journée, il devra porter des vêtements protecteurs et des lunettes à haute protection pour protéger sa peau et ses yeux.

12 à 48 heures après l'intervention par VTP

Le patient peut sortir à l'extérieur durant la journée, mais uniquement dans des zones ombragées ou si le temps est couvert. Il devra porter des vêtements sombres et prendre des précautions lorsqu'il expose ses mains ou son visage au soleil.

Le patient peut reprendre ses activités habituelles et tolérer la lumière directe du soleil 48 heures après l'intervention.

Aucun patient présentant une dermatite photosensible, une affection cutanée telle que la porphyrie ou des antécédents de sensibilité à la lumière du soleil n'a reçu TOOKAD au cours des essais cliniques. Cependant, étant donné la courte durée d'action de TOOKAD, le risque d'une phototoxicité accrue est supposé faible si ces patients respectent strictement les précautions relatives à l'exposition à la lumière.

Un risque supplémentaire de photosensibilité oculaire peut se présenter chez les patients ayant reçu un traitement intraoculaire par anti-VEGF. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF doivent être particulièrement attentifs à protéger leurs yeux de la lumière durant les 48 heures suivant l'injection de TOOKAD. L'administration concomitante d'inhibiteurs du VEGF par voie systémique et de TOOKAD n'est pas recommandée.

Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec les médicaments photosensibilisants.

Dysfonctionnement érectile

Un dysfonctionnement érectile peut survenir même si une prostatectomie radicale est évitée.

Une dysfonction érectile peut survenir peu de temps après l'intervention et persister pendant plus de 6 mois (voir rubrique 4.8).

Nécrose extra-prostatique

Une nécrose extra-prostatique peut apparaître dans le tissu adipeux péri-prostatique sans symptômes cliniques associés.

Une nécrose extra-prostatique excessive est survenue à la suite d'un calibrage incorrect du laser ou d'un mauvais placement des fibres lumineuses (voir rubrique 4.8). En conséquence, il existe un risque potentiel de lésions des structures adjacentes, telles que la vessie et/ou le rectum et de développement d'une fistule recto-urétrale ou externe. Un cas de fistule urinaire est survenu en raison du mauvais placement de la fibre optique.

Il convient de veiller au calibrage correct du matériel et d'utiliser le logiciel d'instructions pour le traitement afin de réduire le risque de nécrose extra-prostatique cliniquement significative.

Rétention urinaire/Sténose urétrale

Les patients ayant des antécédents de sténose urétrale ou des problèmes de débit urinaire présentent un risque accru de développer, après l'intervention par VTP avec TOOKAD, une diminution du débit urinaire et une rétention urinaire. Une rétention urinaire survenant immédiatement après l'intervention a été associée à un œdème transitoire de la prostate et, généralement, une nouvelle cathétérisation à court terme était suffisante.

Un faible débit urinaire lié à une sténose urétrale est survenu quelques mois après l'intervention. Dans certains cas, la localisation bulbaire suggérait que la sténose avait été causée par le cathétérisme urinaire. Dans d'autres, la sténose urétrale était probablement la conséquence tardive de la nécrose induite par la VTP avec TOOKAD.

Bien qu'ils aient été exclus des essais cliniques, les patients présentant une sténose pré-existante ont un risque potentiel d'aggravation de la sténose après l'intervention de VTP avec TOOKAD (voir rubrique 4.8).

Incontinence urinaire

Le risque de lésion du sphincter urétral peut être réduit par la préparation attentive du positionnement des fibres au moyen du logiciel d'instruction pour le traitement. Une incontinence urinaire grave à long terme a été observée chez un patient qui avait subi précédemment une prostatectomie transurétrale (RTUP). Cet événement n'a pas été considéré comme lié à une erreur lors de la procédure mais plutôt à une lésion pré-existante du sphincter urétral interne suite à la RTUP. L'intervention par VTP avec TOOKAD est contre-indiquée chez les patients ayant subi précédemment une quelconque opération de la prostate ayant pu provoquer une lésion du sphincter urinaire interne, y compris une résection transurétrale de la prostate (RTUP) indiquée pour une hypertrophie bénigne de la prostate (voir rubrique 4.3).

Maladie inflammatoire de l'intestin

La VTP avec TOOKAD ne doit être administrée aux patients ayant des antécédents de maladie inflammatoire active de l'intestin touchant le rectum ou toute maladie susceptible d'accroître le risque de formation d'une fistule recto-urétrale, qu'après un examen clinique attentif (voir rubrique 4.3).

Administration chez des patients présentant une coagulation anormale

Les patients présentant une coagulation anormale sont susceptibles de présenter des saignements excessifs à la suite de l'insertion des aiguilles nécessaires au positionnement des fibres lumineuses. Cela peut également provoquer des ecchymoses, une hématurie et/ou une douleur locale. Il est supposé qu'un retard de coagulation n'entraînera pas une diminution de l'effet du traitement par VTP avec TOOKAD; il est toutefois recommandé d'arrêter l'administration des médicaments ayant un effet sur la coagulation avant et juste après l'intervention par VTP (voir rubrique 4.5).

Administration chez des patients suivant un régime pauvre en potassium

Ce médicament contient du potassium. En général, la dose (3,66 mg/kg) sera inférieure à 1 mmol (39 mg) et donc considérée comme «sans potassium». Cependant, ce niveau sera dépassé chez les patients de plus de 115 kg. Cela doit être pris en compte chez les patients qui présentent une anomalie

de la fonction rénale ou qui suivent un régime pauvre en potassium, chez lesquels l'augmentation du potassium sérique pourrait être considérée comme nocive (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Transporteurs OATP1B1 et OATP1B3

Des études *in vitro* laissent présager que l'administration de TOOKAD aux concentrations thérapeutiques n'est pas susceptible d'inhiber les enzymes cytochrome P450 mais pourrait inhiber les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 (voir rubrique 5.2).

L'ampleur de l'interaction n'a pas fait l'objet d'études cliniques mais une augmentation transitoire de la concentration plasmatique des substrats co-administrés de OATP1B1 et OATP1B3 ne peut être exclue. L'administration de médicaments connus pour être des substrats de OATP1B1 ou OATP1B3 (répaglinide, atorvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, bosentan, glyburide), avec lesquels il a été observé des événements indésirables graves dépendants de la concentration, devrait être évitée le jour de la perfusion de TOOKAD et durant 24 heures minimum après administration. La co-administration doit être effectuée avec précaution et une surveillance étroite est recommandée.

Photosensibilisants

La prise de médicaments qui peuvent engendrer un effet de photosensibilisation (tels que tétracyclines, sulfamidés, quinolones, phénothiazines, agents hypoglycémiques de type sulfonylurée, diurétiques thiazidiques, griséofulvines ou amiodarone) doit être interrompue au moins 10 jours avant et 3 jours après l'intervention avec TOOKAD ou remplacée par d'autres traitements sans propriétés photosensibilisantes. S'il est impossible d'interrompre la prise d'un médicament photosensibilisant (tel que l'amiodarone), il conviendra d'indiquer au patient qu'une sensibilité accrue à la lumière du soleil peut survenir et qu'il devra se protéger contre toute exposition directe à la lumière pendant une période plus longue (voir rubrique 4.2).

Anticoagulants et agents antiplaquettaires

La prise d'anticoagulants et de médicaments qui réduisent l'agrégation plaquettaire (tels que l'acide acétylsalicylique) doit être interrompue au moins 10 jours avant l'intervention avec TOOKAD. La prise de médicaments qui empêchent ou réduisent l'agrégation plaquettaire ne doit pas débiter dans les 3 jours suivant l'intervention.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

Si le patient est sexuellement actif avec des femmes en capacité de procréer, le patient et/ou sa partenaire devra utiliser un moyen de contraception efficace afin d'éviter tout début de grossesse durant les 90 jours suivant l'intervention par VTP.

Grossesse et allaitement

TOOKAD n'est pas indiqué pour le traitement de femmes.

Fertilité

Les effets toxiques sur la reproduction et la fertilité de la padéliporfine n'ont pas été étudiés. Cependant, toutes les étapes de la spermatogenèse ont été observées chez l'animal. Une dégénérescence minimale de l'épithélium séminifère a également été observée chez un spécimen mâle traité à haute dose et présentant une vacuolisation. Toutes ces variations ont été jugées accidentelles et probablement liées à la procédure d'administration par voie intraveineuse.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

TOOKAD n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, étant donné que l'intervention implique une anesthésie générale, les patients ne devraient pas réaliser

d'activités complexes telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dans les 24 heures suivant l'anesthésie générale.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus couramment signalés au cours des études cliniques de phases II et III étaient des troubles du système urinaire et reproductif: dysurie (25,1 %), dysfonctionnement érectile (21,1 %), hématurie (19,6 %), douleur/hématome au niveau du périnée (15,3 %), rétention urinaire (13,3 %), impériosité mictionnelle (9,0 %), pollakiurie (7,3 %), infection urinaire (5,5 %), incontinence (5,3 %) et anéjaculation (5,0 %).

Des événements indésirables non spécifiques probablement liés à l'anesthésie générale ont également été observés: amnésie globale transitoire, bradycardie, arythmie sinusale, fibrillation auriculaire, hypotension, bronchospasme, inflammation du pharynx, congestion de l'appareil respiratoire, nausées, vomissements, constipation, pyrexie, hypotension liée à l'intervention. Quelques cas d'hépatotoxicité (1,5 %), tels qu'une augmentation des transaminases, ont également été signalés. Tous ces effets étaient d'intensité légère.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le Tableau 1 ci-dessous. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant. Les catégories de fréquence sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Tableau 1: Synthèse des effets indésirables considérés comme associés à TOOKAD et/ou à l'équipement utilisé pour l'étude et/ou à la procédure de l'étude dans l'analyse groupée de sécurité (N=398)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies génito-urinaires ¹
	Peu fréquent	Abcès de la prostate
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Diminution de la libido
		Troubles affectifs
		Encoprésie
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalée
		Étourdissements
		Sciatique
		Troubles sensoriels
		Fourmillements
Affections oculaires	Peu fréquent	Irritation oculaire
		Photophobie
Affections vasculaires	Fréquent	Hématome
		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée d'effort
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Hémorroïdes
		Gêne anorectale ²
		Douleurs abdominales
		Hémorragie rectale ³
	Peu fréquent	Gêne abdominale
		Fèces anormales
		Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatotoxicité ⁴
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Ecchymose
	Peu fréquent	Éruption cutanée
		Érythème
		Sécheresse cutanée
		Prurit
		Dépigmentation cutanée
		Réaction cutanée
Affections musculaires et systémiques	Fréquent	Mal de dos ⁵
	Peu fréquent	Douleur inguinale
		Hématome musculaire
		Hémarthrose
		Douleur musculo-squelettique
		Douleur dans les extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Rétention urinaire
		Hématurie
		Dysurie ⁶
		Troubles mictionnels ⁷
	Fréquent	Sténose urétrale
		Incontinence urinaire ⁸
	Peu fréquent	Hémorragie de l'uretère
		Hémorragie urétrale
		Affection des voies urinaires
	Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent
Dysfonctionnement sexuel (homme) ¹⁰		
Fréquent		Prostatite
		Douleur génitale ¹¹

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Douleur prostatique ¹²
		Hématospermie
		Hémorragie génitale
		Gonflement pénien ¹³
		Hémorragie prostatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Asthénie
		Douleur au site du cathéter
		Défaillance du dispositif laser
		Contusion au site de perfusion
		Nodule
		Douleur
Investigations	Fréquent	Coagulation anormale ¹⁴
	Peu fréquent	Augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine
		Augmentation des triglycérides sanguins
		Augmentation de la gamma-glutamyltransférase
		Augmentation du cholestérol sanguin
		Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine
		Diminution du potassium sanguin
		Augmentation des lipoprotéines de faible densité (LDL)
		Augmentation des neutrophiles
		Augmentation du PSA
		Perte de poids
		Augmentation des globules blancs
		Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
Peu fréquent	Reprise d'intervention chirurgicale	
	Contusion	
	Fuite urinaire postopératoire	
	Douleur liée à l'intervention	
	Écoulement postintervention	
Chutes		

Les termes ci-après représentent un groupe d'effets associés décrivant une pathologie plutôt qu'un effet isolé.

¹ Infection des voies génito-urinaires (infection des voies urinaires, orchite, épидидymite, cystite).

² Gêne anorectale (proctalgie, ténésme rectal).

³ Hémorragie rectale (hémorragie anale).

⁴ Hépatotoxicité (augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase).

⁵ Dorsalgie (protrusion du disque intervertébral).

⁶ Dysurie (vessie douloureuse, spasme vésical, vessie hypertonique, spasme urétral, douleur des voies urinaires).

⁷ Troubles mictionnels (impériosité mictionnelle, pollakiurie, nycturie, diminution du débit d'urine, effort intense à la miction).

⁸ Incontinence urinaire (incontinence impérieuse, incontinence, incontinence urinaire d'effort).

⁹ Douleur périnéale (douleur pelvienne).

¹⁰ Dysfonctionnement sexuel (homme) (dysfonctionnement érectile, anéjaculation, dyspareunie, trouble de l'éjaculation, hypospermie, éjaculation douloureuse, éjaculation rétrograde, dysfonctionnement sexuel, diminution du volume de sperme).

- ¹¹ Douleur génitale (douleur du pénis, douleur testiculaire, douleur du scrotum, orchite non infectieuse, inflammation du cordon spermatique, contusion génitale).
- ¹² Douleur prostatique (prostatisme, troubles prostatiques, fibrose prostatique).
- ¹³ Gonflement pénien (balanoposthite).
- ¹⁴ Coagulation anormale (augmentation des D-dimères, prolongation du TCA, augmentation de l'INR).
- ¹⁵ Lésion périnéale (hématome post-opératoire, nécrose, hématome périnéal, hématome pelvien).

Description de certains effets indésirables

Dysfonctionnement érectile

Dans l'étude européenne de phase III, 60 patients (30,5 %) du bras recevant la VTP avec TOOKAD ont présenté un dysfonctionnement érectile et 16 (8,1 %) une anéjaculation. Chez 53 patients (26,9 %), le dysfonctionnement érectile a persisté plus de 6 mois et, chez 34 d'entre eux (17,3 %), la dysérection n'avait pas encore disparu à la fin de l'étude. En restreignant l'analyse aux patients recevant une VTP unilatérale, le dysfonctionnement érectile a persisté plus de 6 mois chez 33 patients (16,8 %), et chez 17 de ces patients (8,6 %), la dysérection n'avait pas encore disparu à la fin de l'étude.

Rétention urinaire

Dans l'étude européenne de phase III, 30 patients (15,2 %) ont présenté une rétention urinaire. Le délai médian d'apparition de la rétention urinaire était de 3 jours (1-417). La durée médiane était de 10 jours (1-344).

Infections génito-urinaires

Les infections les plus courantes sont l'orchite, l'épididymite et les infections des voies urinaires, y compris la cystite. Dans l'étude européenne de phase III, 20 patients (10,2 %) du bras recevant la VTP avec TOOKAD ont présenté une infection génito-urinaire. Chez cinq patients (2,5 %), l'infection a été considérée comme grave. Le délai médian d'apparition des infections génito-urinaires était de 22,5 jours (4-360). La durée médiane était de 21 jours (4-197).

Incontinence urinaire

Dans l'étude européenne de phase III, 25 patients (12,7 %) ont présenté une incontinence urinaire (dont incontinence, incontinence urinaire d'effort et incontinence impérieuse). Le délai médian d'apparition de l'incontinence urinaire était de 4 jours (1-142). Chez 18 patients, cet effet indésirable a disparu après une période médiane de 63,5 jours (1-360) tandis qu'il était encore présent à la fin de l'étude chez 7 patients. Un seul patient (0,5 %) a présenté une incontinence urinaire sévère (grade 3). Aucun de ces patients n'a eu besoin d'une opération pour remédier à l'incontinence.

Lésion périnéale, douleur périnéale et prostatite

Une lésion périnéale et une douleur périnéale se sont manifestées chez 46 patients (23,4 %) dans l'étude européenne contrôlée de phase III. Dans certains cas, des antalgiques ont été nécessaires pour soulager la douleur périnéale ou la gêne anorectale. Un patient a présenté une douleur périnéale de grade 3 qui est apparue 35 semaines après l'intervention par VTP et a duré environ 35 semaines avant de disparaître sans séquelles.

Une prostatite est apparue chez 7 patients (3,6 %) dans l'étude européenne contrôlée de phase III. Un patient a présenté une prostatite considérée comme grave qui est apparue 4 jours après l'intervention par VTP et a duré 31 jours avant de disparaître sans séquelles.

Sténose urétrale

Dans l'étude européenne pivot de phase III, une sténose urétrale modérée ou sévère s'est développée chez 2 patients (1,0 %) 5 à 6 mois après l'intervention. Une dilatation de l'urètre a été nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres effets indésirables dans les études de phase II sur le cancer de la prostate et autorisations spéciales

Nécrose extra-prostatique

Deux cas de nécrose extra-prostatique excessive sont apparus en raison d'un calibrage incorrect du laser, sans provoquer de séquelles cliniques. Un cas de fistule urétrale externe est apparu en raison d'un mauvais positionnement des fibres (voir rubrique 4.4).

Phototoxicité

Chez un patient ayant reçu 2 mg/kg de TOOKAD, un cas de neuropathie optique ischémique de grade 3 a été signalé 33 jours après l'intervention par VTP. La maladie s'est résorbée en laissant une légère anomalie du champ visuel.

Abcès de la prostate

Un effet indésirable grave d'abcès de la prostate, considéré comme sévère, a été signalé lors de l'étude menée en Amérique latine chez un patient ayant bénéficié d'une intervention par VTP unilatérale. L'abcès s'est résorbé en 3 jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le **système national de déclaration** – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les informations cliniques disponibles concernant un surdosage de TOOKAD sont limitées. Des sujets sains ont été exposés à des doses pouvant aller jusqu'à 15 mg/kg de padéliporfine dipotassique (correspondant à 13,73 mg/kg de padéliporfine) sans activation par la lumière et 23 patients ont reçu 6 mg/kg de padéliporfine dipotassique (correspondant à 5,49 mg/kg de padéliporfine) sans que des problèmes de sécurité significatifs n'apparaissent.

Cependant, une prolongation de la photosensibilisation est possible et les précautions relatives à l'exposition à la lumière devraient être maintenues pendant 24 heures supplémentaires (voir rubrique 4.4).

Une surdose de lumière laser est susceptible d'accroître le risque de nécrose extra-prostatique indésirable (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Sensibilisants utilisés en photochimiothérapie/radiothérapie, code ATC: L01XD07

Mécanisme d'action

La padéliporfine est retenue au sein du système vasculaire. Lorsqu'elle est activée par une lumière laser ayant une longueur d'ondes de 753 nm, la padéliporfine entraîne une série d'événements physiopathologiques résultant en l'espace de quelques jours en une nécrose focale. L'activation ciblée du système vasculaire de la tumeur illuminée génère des radicaux libres oxygénés ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$) provoquant une hypoxie locale qui induit la libération de radicaux d'oxyde nitrique ($\bullet\text{NO}$). Cela résulte en une vasodilatation artérielle transitoire qui entraîne la libération du vasoconstricteur endothéline-1. La consommation rapide des radicaux $\bullet\text{NO}$ par les radicaux oxygénés entraîne la formation d'espèces réactives de l'azote (ERN) (telles que la peroxy-nitrite), en parallèle à la constriction artérielle. En outre, l'altération de la déformabilité est supposée augmenter l'agrégabilité érythrocytaire, et la formation de caillots sanguins à l'interface entre la vascularisation artérielle (artères nourricières) et la microcirculation de la tumeur entraîne l'occlusion des vaisseaux de la tumeur. Cela est exacerbé par l'apoptose des cellules endothéliales induite par les ERN et le début de la nécrose des cellules tumorales autopropagées à travers la peroxydation de leur membrane.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé qui ont été traités par VTP avec TOOKAD, une nécrose a été observée par imagerie par résonance magnétique (IRM) au 7^e jour. Une corrélation a été établie entre l'énergie totale fournie et le volume de la nécrose observée au 7^e jour. Le LDI correspond au rapport de la longueur cumulée des extrémités de fibres illuminées (en cm) sur le volume (en cc) de la zone ciblée à traiter. La zone cible correspond au lobe contenant les biopsies positives. Son volume est mesuré après délimitation de la prostate au moyen du logiciel de planification du traitement. Dans les études de phase II, les conditions de traitement correspondant à un $LDI \geq 1$ ont été associées à un taux moyen de nécrose de la zone cible au 7^e jour de $89\% \pm 20,75$ pour un traitement unilatéral. Il est apparu qu'un $LDI \geq 1$ était associé à un taux supérieur de nécrose à l'IRM du jour 7 et à un plus grand nombre de patients présentant une biopsie négative à 6 mois, par rapport à un $LDI < 1$ (voir rubrique 4.2).

Aucune corrélation significative n'a été établie entre le pourcentage de nécrose prostatique à l'IRM du 7^e jour et la probabilité de présenter une biopsie négative de la prostate lors du suivi.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude de phase III (PCM301)

L'étude pivot en ouvert de phase III (PCM301), menée dans 10 pays d'Europe, a randomisé 413 patients entre un bras traité par VTP avec TOOKAD et un bras sous surveillance active (SA).

Les principaux critères d'inclusion étaient un cancer de la prostate de bas risque avec un adénocarcinome de la prostate de score de Gleason de 3+3 maximum, deux ou trois carottes positives pour le cancer et une longueur maximale de tissu tumoral par carotte de 5 mm (au moins 3 mm pour les patients n'ayant qu'une seule carotte positive), stade clinique de la maladie jusqu'à T2a, PSA \leq 10 ng/ml, prostate de volume supérieur ou égal à 25 cc et inférieur à 70 cc.-

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants: tout traitement antérieur ou actuel du cancer de la prostate, toute intervention chirurgicale sur une hypertrophie bénigne de la prostate, une espérance de vie inférieure à 10 ans, toute contre-indication à l'anesthésie générale.

L'intervention par VTP consistait en une perfusion IV de 4 mg/kg de TOOKAD pendant 10 minutes suivie d'une illumination de 22 minutes 15 secondes par une lumière laser à 753 nm et 200 J/cm de fibre transmise au moyen de fibres optiques interstitielles, introduites par voie transpérinéale dans la glande prostatique. En cas de maladie unilatérale, le traitement focal d'un seul lobe devait être appliqué. En cas de maladie bilatérale (détecté lors de l'admission ou durant le suivi), un traitement bilatéral devait être appliqué, soit simultanément soit consécutivement. La répétition du traitement sur les lobes positifs au cancer lors de la visite à 12 mois était autorisée.

La surveillance active consistait en une série de mesures de la valeur absolue du PSA et une biopsie prostatique guidée par échographie à 12 et 24 mois.

L'étude avait deux critères d'évaluation principaux de la VTP avec TOOKAD par rapport à la SA:-

- A: le taux d'absence de cancer défini sur la base de l'histologie à 24 mois,
- B: la différence de taux d'échec de traitement associé à la progression observée d'un cancer de la prostate à bas risque vers un risque modéré ou élevé. Le cancer de la prostate à risque modéré/élevé était défini par l'une des situations suivantes: > 3 carottes clairement positives pour le cancer; grade primaire ou secondaire de Gleason \geq 4; au moins une longueur de tissu tumoral > 5 mm dans une carotte; PSA > 10 ng/ml sur 3 mesures consécutives; cancer de la prostate de stade T3; métastases; décès lié au cancer de la prostate.

Tous les patients avaient un score de Gleason \leq 3 + 3 au départ.

Dans chacun des tableaux sont également présentés les résultats des patients correspondant à l'indication du médicament (patients présentant un cancer de la prostate localisé, à bas risque et unilatéral, à l'exclusion du très bas risque)

Le tableau 2 présente les caractéristiques de départ par bras.

Tableau 2: PCM301 – Caractéristiques de départ par bras pour la population en intention de traiter (ITT) et les patients correspondant à l'indication du médicament

Caractéristique	Population ITT		Patients correspondant à l'indication	
	Bras VTP-TOOKAD N = 206	Bras SA N = 207	Bras-VTP-TOOKAD N = 80	Bras SA N = 78
Âge (années)				
Moyenne (ET)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Intervalle: min, max	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Patients de plus de 75 ans, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Maladie unilatérale, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Maladie bilatérale, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Sans objet	Sans objet
Stades cliniques				
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)
Nombre total de carottes positives				
Moyenne (ET)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Intervalle: min, max	1; 3	1; 3	1; 3	1; 3
Volume estimé de la prostate (cc)				
Moyenne (ET)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Intervalle: min, max	25; 70	25; 70	25; 68	25; 66
PSA (ng/ml)				
Moyenne (ET)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Intervalle: min, max	0,1; 10,0	0,5; 10,0	1,0; 10,0	3,1; 10,0

Sur les 206 sujets randomisés dans le bras VTP-TOOKAD, dix n'ont pas reçu le traitement pour diverses raisons, notamment le retrait de l'étude, le respect des critères d'exclusion, la non-observance et d'autres raisons médicales.

Le tableau 3 décrit les principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'ensemble de la glande prostatique et dans le lobe traité (population ITT et patients correspondant à l'indication du médicament).

Tableau 3: PCM301 – Principaux critères d'évaluation de l'efficacité – ensemble de la glande prostatique et lobe(s) traité(s)* – population ITT et patients correspondant à l'indication du médicament

Nombre de sujets présentant	Population ITT		Patients correspondant à l'indication	
	Bras VTP-TOOKAD N = 206	Bras SA N = 207	Bras VTP-TOOKAD N = 80	Bras SA N = 78
A: Taux d'absence de cancer défini sur la base de l'histologie à 24 mois				
Biopsie négative, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^c	8 (10,3) ^c
Biopsie négative dans le lobe traité*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Pas de résultat de biopsie, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Sujets ayant reçu une thérapie radicale, d'où l'absence de biopsie, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Autres raisons ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Biopsie positive, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Biopsie positive dans le lobe traité*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Risque relatif (IC à 95 %) = 3,62 (2,50; 5,26) ; p < 0,001				
^b Risque relatif (IC à 95 %) = 3,24 (2,41; 4,36) ; p < 0,001				
^c Sur les 60 patients ayant subi une thérapie radicale, cinq ont eu une biopsie à 24 mois				
^d Par exemple: retrait de l'étude, raison médicale, refus du sujet				
^e Risque relatif (IC à 95 %) = 4,39 (2,18; 8,83) ; p < 0,001				
^f Risque relatif (IC à 95 %) = 4,61 (2,60; 8,16) ; p < 0,001				
B: Différence du taux d'échec de traitement associé à la progression observée de la maladie				
Nombre de sujets dont la maladie a progressé à 24 mois, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progression jusqu'à Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Nombre de sujets dont la maladie a progressé dans le lobe traité* à 24 mois, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Risque relatif ajusté (IC à 95 %) = 0,34 (0,24; 0,46); p < 0,001				
^h Risque relatif ajusté (IC à 95 %) = 0,31 (0,20; 0,50); p < 0,001				
ⁱ Risque relatif ajusté (IC à 95 %) = 0,17 (0,12; 0,27); p < 0,001				
^j Risque relatif ajusté (IC à 95 %) = 0,11 (0,05; 0,25); p < 0,001				

* Dans le bras SA, les lobes dits traités étaient les lobes malades au départ.

Un objectif secondaire était de déterminer la différence entre les deux bras en ce qui concerne le taux de thérapie radicale ultérieure pour le cancer de la prostate. Sur les 58 patients du bras VTP-TOOKAD dont la maladie a progressé, seuls 11 ont subi une thérapie radicale, 18 patients ont été soumis à une deuxième intervention par VTP et 29 n'ont reçu aucun autre traitement avant la fin de l'étude. Sur les 121 patients du bras SA dont la maladie a progressé, 54 ont subi une thérapie radicale et 67 n'avaient reçu aucun traitement actif avant la fin de l'étude. Les patients du bras SA ne se sont pas vu proposer de VTP par la suite. Dans le cadre de l'évaluation de la tolérabilité globale à 24 mois, les patients après inclusion qui ont reçu une thérapie radicale ont également été comptés dans le score des symptômes prostatiques et de fonction érectile.

Tableau 4: PCM301 – Nombre de sujets ayant reçu un traitement radical à 24 mois – population ITT et patients correspondant à l’indication du médicament

Caractéristique	Population ITT		Patients correspondant à l’indication	
	Bras VTP-TOOKAD N = 206	Bras SA N = 207	Bras VTP-TOOKAD N = 80	Bras SA N = 78
Nombre de sujets ayant commencé un traitement radical, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Nombre de sujets ayant commencé un traitement radical après progression de la maladie, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Effets sur la morbidité urinaire (IPSS) et la fonction érectile (IIEF) après VTP avec TOOKAD

Comme indiqué dans le tableau 5, dans l’étude PCM301, l’International Prostate Symptoms Score (IPSS) a montré une augmentation modérée 7 jours après l’intervention par VTP, tant dans la population ITT que chez les patients correspondant à l’indication du médicament. Ces résultats étaient meilleurs au 3^e mois, revenant aux valeurs de base au 6^e mois pour s’améliorer encore jusqu’au 24^e mois. Dans le bras de surveillance active, le score IPSS s’est légèrement détérioré au fil du temps jusqu’au 24^e mois.

Tableau 5: PCM301 – Effet sur la morbidité urinaire (IPSS) – population ITT et patients correspondant à l’indication du médicament

	Population ITT				Patients correspondant à l’indication			
	Bras VTP-TOOKAD		Bras SA		Bras VTP-TOOKAD		Bras SA	
	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)
Valeur de départ	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Jour 7	180	14,8 (8,64)	Sans objet		72	14,2 (8,89)	Sans objet	
Mois 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Mois 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Mois 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Mois 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Les scores au mois 24 incluent les patients ayant subi une thérapie radicale.

Comme indiqué dans le tableau 6, dans le bras VTP de l’étude PCM301, les scores du domaine de la fonction érectile obtenus au questionnaire International Index of Erectile Function en quinze questions (IIEF-15) ont montré une diminution marquée 7 jours après l’intervention par VTP puis une amélioration dans les mois suivants jusqu’au 24^e mois, tant dans la population ITT que chez les patients correspondant à l’indication du médicament.

Tableau 6: PCM301 – Effet sur la fonction érectile (IIEF) – population ITT et patients correspondant à l’indication du médicament

	Population ITT				Patients correspondant à l’indication			
	Bras VTP-TOOKAD		Bras SA		Bras VTP-TOOKAD		Bras SA	
	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)
Valeur de départ	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Jour 7	165	11,5 (10,96)	Sans objet		68	10,1 (10,82)	Sans objet	
Mois 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Mois 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Mois 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Mois 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*Les scores au 24^e mois incluent les patients ayant subi une thérapie radicale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de TOOKAD ont été étudiées chez 42 hommes sains (sans photoactivation) et chez 70 patients présentant un cancer localisé de la prostate (après photoactivation).

Distribution

Chez les sujets sains, le volume de distribution moyen variait de 0,064 à 0,279 L/kg, pour des posologies de 1,25 à 15 mg/kg de padéliporfine dipotassique, ce qui indique une distribution dans les fluides extracellulaires. Un volume de distribution moyen similaire a été observé chez les patients atteints d’un cancer localisé de la prostate traité respectivement par 2 et 4 mg/kg de padéliporfine dipotassique (0,09-0,10 L/kg respectivement).

La padéliporfine dipotassique se lie fortement aux protéines du plasma humain (99 %).

Des études *in vitro* indiquent que TOOKAD n’est vraisemblablement pas un substrat des transporteurs d’influx hépatiques OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 ou BSEP.

Biotransformation

Une réaction métabolique minimale de la padéliporfine a été observée dans des études de métabolisme *in vitro* sur des microsomes et des fractions S9 de foie humain. Aucune métabolite de la padéliporfine n’a été observée dans ces études.

Aucune étude *in vitro* ou *in vivo* n’a été menée avec de la padéliporfine radiomarquée. Dès lors, la possibilité d’un certain niveau de métabolisme *in vivo* de la padéliporfine ne peut être entièrement exclue.

Des études *in vitro* indiquent que TOOKAD n’est vraisemblablement pas un inhibiteur des enzymes CYP450.

Des études *in vitro* indiquent que l’administration de TOOKAD n’inhibe pas les transporteurs P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP et BSEP mais pourrait inhiber les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 (voir rubrique 4.5).

Élimination

La clairance de la padéliporfine dipotassique chez des hommes sains recevant entre 1,25 mg/kg et 15 mg/kg de padéliporfine dipotassique variait de 0,0245 à 0,088 L/h/kg. D’après l’analyse popPK, la demi-vie estimée est de 1,19 h ± 0,08 à 4 mg/kg de padéliporfine dipotassique. Une clairance moyenne similaire a été observée chez les patients atteints d’un cancer localisé de la prostate traité par 4 et 2 mg/kg de padéliporfine dipotassique (0,04 et 0,06 L/h/kg respectivement). L’excrétion urinaire de la

padéliporfine chez les hommes sains était très faible (< 0,2 % de la dose). Compte tenu de la masse moléculaire et de la très faible excrétion urinaire de la molécule, l'élimination fécale est la voie la plus probable d'élimination chez l'humain.

Personnes âgées

Le nombre de patients de plus de 75 ans ayant participé à des études avec des mesures pharmacocinétiques est très limité. Les différences éventuelles entre ces patients âgés et les patients de moins de 75 ans ne sont donc pas établies (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Linéarité/non-linéarité

Chez les sujets sains, C_{max} s'est révélée linéaire pour des posologies de 1,25 à 15 mg/kg de padéliporfine dipotassique, qui couvrent l'intervalle thérapeutique.

Effets des covariables sur les propriétés pharmacocinétiques

Les effets de l'âge, du poids et du groupe ethnique ont été étudiés chez des volontaires sains et des patients.

Les résultats de l'étude PK de population ont montré qu'il est peu probable que les facteurs d'âge, de groupe ethnique, d'état de santé et les marqueurs de la fonction hépatique aient une incidence substantielle et biologiquement significative sur la pharmacocinétique de TOOKAD.

Le poids corporel des patients (dans l'intervalle 60-120 kg) a présenté une incidence mineure sur les paramètres pharmacocinétiques de TOOKAD pour des doses allant jusqu'à 5 mg/kg de padéliporfine dipotassique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les essais de génotoxicité *in vitro* ont révélé que la padéliporfine a un faible potentiel de clastogénicité lorsqu'elle est illuminée par ultraviolets (UV); cela est en lien avec son mécanisme d'action (formation d'espèces réactives de l'oxygène).

Il a été démontré que la padéliporfine est cytotoxique en présence d'une irradiation par UVA (*in vitro*); par ailleurs, elle est considérée comme phototoxique chez le cobaye (*in vivo*).

Aucune étude de carcinogénicité et de reprotoxicité n'a été menée sur la padéliporfine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

5 ans

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique de TOOKAD après reconstitution dans son flacon avec une solution de glucose à 5 % a été démontrée pendant 8 heures, à 15°C-25°C et à 5°C ± 3°C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

TOOKAD 183 mg poudre pour solution injectable

Flacon en verre ambré de type I fermé par un bouchon en caoutchouc et serti d'un opercule en aluminium avec une capsule de type flip-off en plastique bleu, contenant 183 mg de padéliporfine.

Présentation: 1 flacon

TOOKAD 366 mg poudre pour solution injectable

Flacon en verre ambré de type I fermé par un bouchon en caoutchouc et serti d'un opercule en aluminium avec une capsule de type flip-off en plastique blanc, contenant 366 mg de padéliporfine.

Présentation: 1 flacon

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La préparation de la solution doit avoir lieu dans un environnement faiblement éclairé.

TOOKAD est préparé en ajoutant à la poudre pour solution injectable:

- 20 ml de solution de glucose à 5 % pour TOOKAD 183 mg,
- 40 ml de solution de glucose à 5 % pour TOOKAD 366 mg.

Le flacon doit ensuite être agité doucement pendant 2 minutes. Chaque ml de la solution obtenue contiendra 9,15 mg de padéliporfine. Le flacon doit reposer en position verticale durant 3 minutes sans plus être remué ni déplacé. Du fait des propriétés photosensibilisantes de TOOKAD, le contenu du flacon doit ensuite être transféré dans une seringue opaque qui sera maintenue en position verticale pendant 3 minutes afin de garantir la disparition de toute mousse. Un filtre d'injection à 0,22 µm et une tubulure opaque doivent être utilisés pour l'administration du médicament au patient. Il convient ensuite de manipuler les seringues selon les règles d'usage.

La solution reconstituée est de couleur sombre. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1228/001

EU/1/17/1228/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**
Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Préalablement au lancement de TOOKAD dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit obtenir l'accord de l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format du programme d'éducation, et notamment les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme.

Le programme éducationnel vise à sensibiliser et à fournir des informations concernant les signes et les symptômes de certains risques importants identifiés pour la padéliporfine, y compris la photosensibilité, ainsi que des informations sur les approches thérapeutiques existantes (dont la VTP

avec TOOKAD) pour le traitement du type de cancer de la prostate concerné, les bénéfices, risques et incertitudes potentiels de la VTP avec TOOKAD.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où TOOKAD est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants qui sont susceptibles de prescrire et d'utiliser TOOKAD ont accès au kit pédagogique suivant, ou qu'il leur a été délivré:

- guide d'information des patients
- guide à l'intention des médecins

Le guide d'information des patients relatif à TOOKAD doit contenir les éléments clés suivants:

- informations sur les approches thérapeutiques existantes (y compris la VTP avec TOOKAD) pour le traitement de ce type de cancer de la prostate;
- informations sur les bénéfices, risques et incertitudes potentiels de la VTP avec TOOKAD, y compris les incertitudes sur les bénéfices à long terme de TOOKAD; les incertitudes sur la sécurité à long terme de TOOKAD et l'efficacité/sécurité de tout traitement ultérieur requis, tel qu'une prostatectomie radicale;
- informations sur les effets indésirables du médicament et leur probabilité d'apparition, y compris dysfonctionnement érectile, incontinence urinaire, rétention urinaire/sténose urétrale et photosensibilité, ainsi que sur la nécessité de suivre les règles de protection contre la lumière pendant 48 heures après l'intervention.

Les guides à l'intention du médecin relatifs à TOOKAD doivent contenir les éléments clés suivants:

- les approches de traitement du cancer de la prostate (y compris la VTP avec TOOKAD) et les bénéfices, risques et incertitudes potentiels de la VTP avec TOOKAD:
 - indiquer que les informations sont limitées au-delà de deux ans après l'intervention par VTP avec TOOKAD et que, par conséquent, aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité à long terme de la VTP avec TOOKAD n'est disponible à ce jour;
 - les données sur l'efficacité/sécurité de tout traitement requis en deuxième intention, tel qu'une prostatectomie radicale, sont inexistantes à ce jour;
- expliquer ce qu'implique l'intervention par VTP, notamment la nécessité de suivre les règles de protection du patient contre la lumière pendant 48 heures après l'intervention en raison de l'effet photosensibilisant de TOOKAD et de fournir au patient un exemplaire de la notice de TOOKAD en amont de l'intervention par VTP;
- expliquer quels effets indésirables le patient peut s'attendre à subir et leur probabilité d'apparition;
- expliquer la procédure ainsi que les résultats pertinents en termes d'efficacité et de sécurité de TOOKAD avec des graphiques simples inclus dans le guide d'information destiné aux patients.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES): afin d'approfondir l'étude de l'efficacité à long terme de TOOKAD et son impact sur la progression de la maladie, notamment son incidence potentielle sur l'efficacité d'une thérapie radicale en deuxième intention chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à bas risque et afin de mieux connaître la sécurité à long terme de TOOKAD, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats d'une étude randomisée de phase 3 chez des patients atteints d'un cancer localisé de la prostate en comparaison avec la surveillance active (étude de suivi sur 7 ans comprenant une étude de biopsie approfondie) (PCM301 FU5).	Soumission des résultats finaux de l'étude: 31/12/2020

Description	Date
<p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES): afin d'approfondir l'étude de l'efficacité à long terme de TOOKAD et son impact sur la progression de la maladie, notamment son incidence potentielle sur l'efficacité d'une thérapie radicale en deuxième intention chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à bas risque (à l'exclusion des cas à très bas risque) et afin de mieux connaître la sécurité à long terme de TOOKAD, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'une étude observationnelle de cohortes à long terme sur des patients présentant un cancer localisé de la prostate unilatéral et à bas risque traité par VTP avec TOOKAD (CLIN1501 PCM401).</p>	<p>Soumission des résultats finaux de l'étude: 31/12/2025</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOOKAD 183 mg poudre pour solution injectable
padéliporfine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 183 mg de padéliporfine (sous forme de sel dipotassique).
1 ml de solution reconstituée contient 9,15 mg de padéliporfine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient(s): mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1228/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOOKAD 183 mg poudre pour solution injectable
padéliporfine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 183 mg de padéliporfine (sous forme de sel dipotassique).
1 ml de solution reconstituée contient 9,15 mg de padéliporfine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient(s): mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1228/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOOKAD 366 mg poudre pour solution injectable
padéliporfine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 366 mg de padéliporfine (sous forme de sel dipotassique).
1 ml de solution reconstituée contient 9,15 mg de padéliporfine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient(s): mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1228/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOOKAD 366 mg poudre pour solution injectable
padéliporfine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 366 mg de padéliporfine (sous forme de sel dipotassique).
1 ml de solution reconstituée contient 9,15 mg de padéliporfine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient(s): mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1228/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

TOOKAD 183 mg poudre pour solution injectable TOOKAD 366 mg poudre pour solution injectable padéliporfine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que TOOKAD et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TOOKAD
3. Comment utiliser TOOKAD
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TOOKAD
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que TOOKAD et dans quel cas est-il utilisé

TOOKAD est un médicament qui contient de la padéliporfine (sous forme de sel de potassium). Il est utilisé pour traiter des hommes adultes présentant un cancer localisé de la prostate à bas risque dans un seul lobe, au moyen d'une technique nommée thérapie photodynamique à visée vasculaire (VTP). L'intervention est réalisée sous anesthésie générale (médicaments qui vous endorment pour éviter douleur et gêne).

Des aiguilles creuses sont employées afin d'insérer les fibres au bon endroit dans la prostate. Une fois administré, TOOKAD doit être activé par une lumière laser diffusée de manière ciblée sur le cancer à travers une fibre. Le médicament activé provoque la mort des cellules cancéreuses.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TOOKAD

TOOKAD ne doit pas être utilisé si:

- vous êtes allergique à la padéliporfine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- vous avez subi une intervention pour le traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate, notamment une résection transurétrale de la prostate (RTUP),
- vous recevez actuellement ou avec reçu précédemment un traitement pour le cancer de la prostate,
- vous présentez une cholestase hépatique,
- vous présentez une poussée d'une maladie inflammatoire de l'intestin touchant le rectum,
- vous présentez une contre-indication à l'anesthésie générale ou aux procédures invasives.

Avvertissements et précautions

TOOKAD doit être administré exclusivement par des professionnels formés à l'intervention par VTP.

Consultez votre médecin ou votre infirmier/ère si:

- vous ressentez une irritation de la peau ou des problèmes de vue ou une irritation des yeux après l'intervention par VTP,
- vous avez des difficultés à obtenir ou à maintenir une érection,
- vous ressentez une douleur anormale après l'intervention par VTP,
- vous avez des antécédents de rétrécissement de l'urètre ou des problèmes de débit urinaire,
- vous connaissez des fuites involontaires d'urine après l'intervention par VTP,
- vous avez souffert d'une maladie inflammatoire de l'intestin active ou d'une maladie susceptible d'accroître le risque de formation d'une connexion anormale entre le rectum et l'urètre (fistule recto-urétrale),
- vous avez une coagulation anormale,
- vous présentez une insuffisance rénale ou vous suivez un régime pauvre en potassium.

À ce jour, les informations sur les effets au-delà de deux ans après l'intervention par VTP sont limitées, de ce fait, les données ne sont pas disponibles, pour l'instant, pour déterminer si les bénéfices de la VTP avec TOOKAD persistent à long terme.

Si vous devez subir un traitement ultérieur, les informations disponibles à ce jour sont limitées quant à l'incidence possible de la VTP avec TOOKAD sur les résultats en matière d'efficacité et de sécurité des autres traitements (tels qu'une chirurgie destinée à enlever la prostate ou une radiothérapie).

Photosensibilité

Une lumière forte peut causer des réactions cutanées et une gêne oculaire lorsque TOOKAD circule dans votre sang.

Durant les 48 heures suivant l'intervention, vous devez éviter de vous exposer directement à la lumière du soleil (y compris à travers des vitres) ainsi qu'à toute source de lumière vive, en intérieur comme en extérieur. Cela inclut les bancs solaires, les écrans d'ordinateur très lumineux (voir les précautions ci-après) et les lampes utilisées pour les examens médicaux.

Les crèmes solaires ne vous protègent pas contre le type de lumière (proche des infrarouges) qui peut causer des problèmes après l'intervention.

Si vous ressentez une gêne au niveau de la peau ou des yeux durant votre hospitalisation, informez-en le médecin ou l'infirmier/ère pour que le niveau de lumière soit réduit et que des précautions supplémentaires soient prises pour vous protéger des lumières artificielles et naturelles.

12 premières heures après l'intervention par VTP

Après l'intervention, vous devez porter des lunettes de protection et rester sous surveillance médicale pendant au moins 6 heures, dans une pièce dont l'éclairage sera réduit.

Votre équipe médicale décidera si vous pouvez quitter l'hôpital dès le soir de l'intervention. Vous devrez peut-être rester une nuit si vous n'avez pas complètement récupéré après l'anesthésie générale ou si votre état l'exige.

Vous devez rester dans un environnement faiblement éclairé, sans exposer votre peau et vos yeux à la lumière du jour. N'utilisez que des ampoules d'une puissance maximale de 60 watts (pour les ampoules à incandescence), 6 watts (pour les ampoules LED) ou 12 watts (pour les ampoules fluorescentes à basse consommation). Vous pouvez regarder la télévision à 2 mètres de distance minimum et, au terme de 6 heures après l'intervention, vous pouvez utiliser des appareils électroniques tels que smartphones, tablettes et ordinateurs. Si vous devez sortir durant la journée, vous devrez porter des vêtements protecteurs et des lunettes à haute protection pour protéger votre peau et vos yeux.

12 à 48 heures après l'intervention par VTP

Vous pouvez sortir à l'extérieur durant la journée, mais uniquement dans des zones ombragées ou si le temps est couvert. Vous devrez porter des vêtements sombres et prendre des précautions afin de protéger vos mains et votre visage du soleil.

48 heures après l'intervention, vous pouvez reprendre vos activités habituelles et vous exposer à la lumière directe du soleil.

Aucun patient atteint d'une maladie impliquant une sensibilité à la lumière telle que la porphyrie, ou présentant des antécédents de sensibilité à la lumière du soleil ou de dermatite photosensible, n'a reçu TOOKAD au cours des essais cliniques. Cependant, étant donné la faible durée d'action de TOOKAD, le risque d'une phototoxicité accrue est supposé faible pour autant que les précautions relatives à l'exposition à la lumière sont strictement respectées.

Un risque supplémentaire de photosensibilité oculaire peut se présenter chez les patients ayant reçu un traitement intraoculaire par anti-VEGF (médicaments destinés à prévenir la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins). Si vous avez bénéficié d'un traitement par anti-VEGF, vous devez veiller tout particulièrement à protéger vos yeux de la lumière durant 48 heures après l'injection de TOOKAD. L'administration concomitante systémique d'inhibiteurs du VEGF et de TOOKAD n'est pas recommandée.

Voir également la rubrique «Autres médicaments et TOOKAD» concernant les médicaments photosensibilisants.

Difficultés à obtenir ou à maintenir une érection

Certaines difficultés à obtenir ou à maintenir une érection peuvent apparaître rapidement après l'intervention et perdurer pendant plus de 6 mois.

Risque de lésion près de la glande de la prostate

Les fibres qui diffusent la lumière doivent être insérées de manière à ce que l'ensemble du lobe de la glande prostatique soit exposé, il est dès lors possible qu'une lésion se produise en dehors de la prostate. En règle générale, la lésion ne touche que le tissu adipeux autour de la prostate et a peu d'importance, mais parfois, des organes voisins tels que la vessie et le rectum peuvent être touchés. Cela peut généralement être évité grâce à une planification scrupuleuse mais si cela se produit, il se peut qu'une communication anormale se forme entre le rectum et la vessie ou la peau. Ce genre d'événements est très rare.

Problèmes liés à l'urètre

Si vous avez des antécédents de rétrécissement de l'urètre ou des problèmes de débit urinaire, le traitement est susceptible d'accroître le risque de faible débit urinaire ou de rétention urinaire.

Incontinence urinaire

Une incontinence urinaire à court terme a été observée et peut résulter d'une infection des voies urinaires ou de l'impériosité causée par une irritation de l'urètre au moment de l'intervention. Ce problème se résout de lui-même ou grâce au traitement de l'infection.

Maladie inflammatoire active de l'intestin

Si vous avez présenté une maladie inflammatoire active de l'intestin ou une maladie susceptible d'accroître le risque de formation d'une communication anormale entre le rectum et l'urètre (fistule recto-urétrale), le traitement ne vous sera prescrit qu'après un examen attentif.

Coagulation anormale

Les patients présentant une coagulation anormale sont susceptibles de présenter des saignements excessifs à la suite de l'insertion des aiguilles pour positionner les fibres qui guident la lumière laser. Cela peut également provoquer des ecchymoses, une présence de sang dans les urines et/ou une douleur locale. Une coagulation anormale ne devrait pas affecter l'efficacité du traitement; il est

toutefois recommandé d'arrêter de prendre des médicaments qui affectent la coagulation avant et juste après l'intervention par VTP.

Voir également la rubrique «Autres médicaments et TOOKAD» concernant les médicaments anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.

Patients sous régime pauvre en potassium

Ce médicament contient du potassium. En général, la dose de TOOKAD contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium, elle est donc considérée comme «sans potassium». Cependant, les patients de plus de 115 kg recevront plus d'1 mmol de potassium. Cela doit être pris en compte par les patients qui présentent une anomalie de la fonction rénale ou qui suivent un régime pauvre en potassium, chez lesquels l'augmentation du potassium sérique pourrait être considérée comme nocive.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et TOOKAD

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. Certains médicaments (en particulier tout médicament photosensibilisant ou ayant un effet sur la coagulation) sont susceptibles d'interagir avec TOOKAD et doivent être arrêtés avant d'utiliser TOOKAD. Il peut également vous être demandé de ne pas prendre certains médicaments pendant plusieurs jours après l'intervention par VTP. Votre médecin vous indiquera également quels médicaments peuvent être remplacés si nécessaire et quand ils peuvent être repris après l'intervention par VTP.-

Les types de médicaments ci-après peuvent faire partie de ceux dont votre médecin vous demandera d'interrompre l'utilisation temporairement:

Médicaments ayant un effet photosensibilisant potentiel:

- certains antibiotiques utilisés pour traiter des infections (tétracyclines, sulfamidés, quinolones);
- certains médicaments utilisés pour traiter des troubles psychiatriques (phénothiazines);
- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète de type II (sulfamides hypoglycémifiants);
- certains médicaments utilisés pour l'hypertension, les œdèmes, l'insuffisance cardiaque ou rénale (diurétiques thiazidiques);
- un médicament utilisé pour traiter des infections fongiques (griséofulvine);
- un médicament utilisé pour traiter l'arythmie cardiaque (amiodarone).

La prise de ces médicaments doit être interrompue au moins 10 jours avant et 3 jours après l'intervention avec TOOKAD ou remplacée par d'autres traitements sans propriétés photosensibilisantes. S'il est impossible d'interrompre la prise d'un médicament photosensibilisant (tel que l'amiodarone), une sensibilité accrue à la lumière peut survenir et vous devrez éventuellement vous protéger de l'exposition directe à la lumière pendant une période plus longue.

Anticoagulants (médicaments qui empêchent le sang de coaguler)

La prise de ces médicaments (tels que l'acénocoumarol, la warfarine) doit être interrompue au moins 10 jours avant l'intervention par VTP avec TOOKAD.

Agents antiplaquettaires [médicaments qui réduisent l'agrégation (adhérence) des plaquettes dans le sang et la coagulation]

La prise de ces médicaments (tels que l'acide acétylsalicylique) doit être interrompue au moins 10 jours avant l'intervention par VTP avec TOOKAD et reprise au moins 3 jours après l'intervention.

Autres médicaments pouvant interagir avec TOOKAD

La prise de médicaments tels que répaglinide, atorvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, bosentan et glyburide doit être évitée le jour de l'administration de TOOKAD et durant 24 heures minimum après administration.

Contraception

Vous et/ou votre partenaire devez utiliser un moyen de contraception efficace afin d'empêcher que votre partenaire ne tombe enceinte pendant les 90 jours suivant l'intervention par VTP. Parlez avec votre médecin des modes de contraception à utiliser et de la durée nécessaire d'utilisation. Si votre partenaire devient enceinte dans les 3 mois suivant votre traitement, informez-en immédiatement votre médecin.

Grossesse et allaitement

TOOKAD n'est pas indiqué pour le traitement de femmes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TOOKAD n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, étant donné que l'intervention implique une anesthésie générale, vous ne devez pas réaliser d'activités complexes telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dans les 24 heures suivant la pratique de l'anesthésie générale.

3. Comment utiliser TOOKAD

TOOKAD est réservé à un usage hospitalier. Il doit être administré exclusivement par des professionnels formés à l'intervention par VTP.

Dose

La dose recommandée pour TOOKAD est une dose unique de 3,66 mg/kg de poids corporel, injectée dans une veine. L'injection dure 10 minutes.

Pour connaître les instructions destinées aux professionnels de santé concernant la reconstitution de TOOKAD avant injection, voir la rubrique «Reconstitution de TOOKAD poudre pour solution injectable».

Seul le lobe atteint de cancer sera traité. La répétition d'interventions par VTP sur la prostate n'est pas recommandée.

Intervention par VTP

La veille et au début de l'intervention par VTP, une préparation rectale est effectuée afin de nettoyer le rectum. Votre médecin peut vous prescrire des antibiotiques pour prévenir les infections ainsi que des alphabloquants (médicaments destinés à prévenir les difficultés à uriner). Vous recevrez un anesthésique général afin de vous endormir avant l'intervention par VTP. Les fibres qui conduisent la lumière laser sont insérées dans la glande de la prostate au moyen d'aiguilles creuses. TOOKAD est activé aussitôt après l'injection grâce à l'envoi de lumière à travers les fibres depuis un équipement laser connecté.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

De plus, l'insertion d'aiguilles dans la prostate et l'insertion d'un cathéter urinaire dans le cadre de l'intervention peuvent s'accompagner d'autres effets indésirables.

Des effets indésirables éventuels peuvent apparaître suite à la prise de TOOKAD et à l'intervention par VTP.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, **signalez-le immédiatement à votre médecin**:

- Rétention urinaire (impossibilité d'uriner). Pendant quelques jours après l'intervention par VTP, certains patients peuvent rencontrer des difficultés à uriner (débit faible en raison du rétrécissement de l'urètre) ou se trouver dans l'incapacité d'uriner. Cela peut rendre nécessaire l'insertion d'un cathéter dans votre vessie à travers le pénis. Le cathéter restera en place pendant quelques jours voire quelques semaines pour drainer l'urine.
- De la fièvre, des douleurs et un gonflement dans la zone de l'opération peuvent apparaître après l'intervention. Ces symptômes peuvent indiquer la présence d'une infection dans les voies urinaires, la prostate ou le système génital. Dans ce cas, contactez votre médecin car vous devrez peut-être vous soumettre à de nouvelles analyses de sang ou d'urine et prendre un traitement antibiotique. Ces infections sont habituellement faciles à traiter.

Outre les effets secondaires énumérés ci-dessus, d'autres effets secondaires peuvent apparaître.

Effets secondaires très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- Difficultés ou douleurs à la miction (y compris douleur ou gêne à la miction, douleur à la vessie, besoin d'uriner en urgence, fréquemment ou la nuit; fuites urinaires),
- Troubles sexuels (y compris une difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, impossibilité d'éjaculer, perte de libido ou douleur au moment des relations sexuelles),
- Présence de sang dans les urines (hématurie),
- Lésion du périnée, y compris contusion de la peau, contusion près du lieu de passage des aiguilles dans la prostate, douleur et sensibilité,
- Douleur et gêne génitales (inflammation des testicules ou de l'épididyme, douleur liée à une inflammation ou à une fibrose de la prostate).

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Gêne anorectale (gêne près de l'anus et juste à l'intérieur de l'anus), hémorroïdes, proctalgie (douleur dans la région de l'anus),
- Problèmes intestinaux (y compris diarrhées ou souillures occasionnelles),
- Douleurs générales et musculo-squelettiques (douleur au niveau des muscles et/ou des os, douleur aux extrémités des membres, douleur dans le dos ou saignements dans les articulations),
- Hématospermie (présence de sang dans le sperme),
- Tension artérielle élevée,
- Augmentation des taux sanguins de lipides, de lactate déshydrogénase, de globules blancs, de créatine phosphokinase, diminution du taux de potassium, augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA).
- Réaction cutanée, érythème (rougeur), éruption, sécheresse, prurit, dépigmentation,
- Examens sanguins anormaux en ce qui concerne la coagulation,
- Gêne au niveau de l'abdomen,
- Fatigue.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Étourdissements, chutes,
- Maux de tête,
- Troubles sensoriels, fourmillements (sensation de présence d'insectes sur ou sous la peau),
- Irritation des yeux, photophobie (intolérance à la lumière),
- Dyspnée d'effort (respiration excessivement courte pendant ou après l'effort),
- Trouble de l'humeur,
- Perte de poids.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette

notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Appendix V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TOOKAD

Vous ne devez pas conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du professionnel de la santé.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

À conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TOOKAD

- La substance active est la padéliporfine.
Chaque flacon de TOOKAD 183 mg contient 183 mg de padéliporfine (sous forme de sel de potassium).
Chaque flacon de TOOKAD 366 mg contient 366 mg de padéliporfine (sous forme de sel de potassium).
1 ml de solution reconstituée contient 9,15 mg de padéliporfine.
- L'autre composant est le mannitol.

Comment se présente TOOKAD et contenu de l'emballage extérieur

TOOKAD se présente sous la forme d'une poudre de couleur sombre.

Chaque boîte de TOOKAD 183 mg poudre pour solution injectable contient un flacon de verre ambré avec une capsule bleue.

Chaque boîte de TOOKAD 366 mg poudre pour solution injectable contient un flacon de verre ambré avec une capsule blanche.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Reconstitution de la poudre TOOKAD pour solution injectable

La solution doit être préparée dans un environnement faiblement éclairé en raison des propriétés photosensibilisantes du médicament.

1. Reconstituez la solution en ajoutant:
 - pour TOOKAD 183 mg: **20 ml** de solution de glucose à 5 % dans le flacon contenant la poudre,
 - pour TOOKAD 366 mg: **40 ml** de solution de glucose à 5 % dans le flacon contenant la poudre.
2. Agitez le flacon doucement pendant 2 minutes. La concentration de la solution obtenue est de 9,15 mg/ml.
3. Laissez le flacon reposer en position verticale durant 3 minutes sans plus être remué.
4. Transférez le contenu du flacon dans une seringue opaque.
5. Laissez la seringue reposer en position verticale durant 3 minutes afin de garantir la disparition de toute mousse.
6. Placez un filtre d'injection à 0,22 µm sur la seringue.
7. Raccordez un tube opaque au filtre.

La solution reconstituée pour la perfusion est de couleur sombre.

Illumination pour la photoactivation de TOOKAD

TOOKAD est activé localement aussitôt après l'injection par une lumière laser à 753 nm transmise par des fibres optiques interstitielles via un équipement laser à une puissance de 150 mW/cm de fibre et une énergie de 200 J/cm durant 22 minutes et 15 secondes.

La planification du positionnement des fibres optiques doit être effectuée au début de l'intervention, au moyen du logiciel de planification de traitement. Durant l'intervention, les fibres optiques sont sélectionnées et positionnées dans la glande prostatique par voie transpérinéale sous guidage échographique afin d'obtenir un indice de densité de lumière (LDI) ≥ 1 dans le tissu cible.

Conditions de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution avec une solution de glucose à 5 % dans le flacon, la stabilité physicochimique de TOOKAD a été démontrée pendant 8 heures à 15°C-25°C et à 5°C \pm 3°C. D'un point de vue microbiologique, le médicament devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.