

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

TOOKAD 183 mg prašak za otopinu za injekciju  
TOOKAD 366 mg prašak za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TOOKAD 183 mg prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 183 mg padeliporfina (u obliku dikalijeve soli).

TOOKAD 366 mg prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 366 mg padeliporfina (u obliku dikalijeve soli).

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 9,15 mg padeliporfina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju. Prašak je tamni liofilizat.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

TOOKAD je indiciran kao monoterapija u odraslih bolesnika s prethodno neliječenim, unilateralnim adenokarcinomom prostate niskog rizika s očekivanim životnim vijekom  $\geq 10$  godina i:

- kliničkim stadijem T1c ili T2a,
- Gleason zbrojem  $\leq 6$ , na temelju biopsijskih strategija visoke rezolucije,
- PSA  $\leq 10$  ng/ml,
- 3 cilindra pozitivna na rak, dobivena biopsijom širokom iglom (engl. *core biopsy*) s najvećom duljinom od 5 mm u bilo kojem od cilindara ili 1 – 2 cilindra pozitivna na rak pri čemu u bilo kojem od cilindara  $\geq 50$  % sačinjava rak ili gustoćom PSA  $\geq 0,15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Uporaba lijeka TOOKAD ograničena je isključivo na bolničku primjenu. Smije ga primjenjivati samo osoblje osposobljeno za provođenje postupka vaskularno ciljane fotodinamičke terapije (engl. *Vascular-Targeted Photodynamic therapy, VTP*).

#### Doziranje

Preporučeno doziranje lijeka TOOKAD je jedna doza od 3,66 mg/kg padeliporfina.

TOOKAD se primjenjuje u sklopu fokalnog VTP-a. VTP postupak izvodi se pod općom anestezijom nakon pripreme rektuma. Liječnik može propisati profilaktički antibiotike i alfa blokatore.

Ne preporučuje se ponovno liječenje istog režnja ili uzastopno liječenje kontralateralnog režnja prostate (vidjeti dio 4.4).

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema podataka o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre očekuje se povećana i/ili produljena izloženost padeliporfinu. Ne može se dati posebna preporuka o doziranju. Savjetuje se oprez pri primjeni lijeka TOOKAD u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

TOOKAD je kontraindiciran u bolesnika s dijagnozom kolestaze (vidjeti dio 4.3).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze zbog minimalnog izlučivanja lijeka TOOKAD putem bubrega.

Ovaj lijek sadrži kalij. To treba uzeti u obzir (vidjeti dio 4.4).

#### *Stariji bolesnici*

Nije potrebna posebna prilagodba doziranja u toj populaciji (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka TOOKAD u pedijatrijskoj populaciji u liječenju lokaliziranoga raka prostate niskog rizika.

### Način primjene

TOOKAD je namijenjen za intravensku primjenu. Za upute o rekonstituciji lijeka TOOKAD prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### *Osvjetljavanje za fotoaktivaciju lijeka TOOKAD*

Otopina se primjenjuje intravenskom injekcijom u trajanju od 10 minuta. Zatim se prostata smješta osvjetljava tijekom 22 minute i 15 sekundi laserskom svjetlošću od 753 nm putem intersticijskih optičkih vlakana iz laserskog uređaja pri snazi od 150 mW/cm vlakna, proizvodeći energiju od 200 J/cm.

U početku postupka potrebno je uporabom terapijskog vodiča koji je u obliku programske podrške izvršiti planiranje smještanja optičkih vlakana. Tijekom postupka broj i duljina optičkih vlakana odabiru se ovisno o obliku i veličini prostate i optička vlakna smještaju se transperinealno u prostatu uz ultrazvučno usmjeravanje kako bi se postigao indeks gustoće svjetlosti (engl. *Light Density Index*, LDI)  $\geq 1$  u ciljanom tkivu. Kod bolesnika kod kojih nije moguće postići LDI  $\geq 1$ , liječenje se ne bi trebalo izvoditi (vidjeti dio 5.1).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bilo koje prijašnje intervencije na prostati pri kojima je unutarnji urinarni sfinkter mogao biti oštećen, uključujući transuretralnu resekciju prostate (TURP) zbog benigne hipertrofije prostate.

Trenutno ili prijašnje liječenje raka prostate.

Bolesnici kojima je dijagnosticirana kolestaza.

Trenutačno pogoršanje rektalne upale bolesti crijeva (vidjeti dio 4.4).

Svako medicinsko stanje koje isključuje primjenu opće anestezije ili invazivnih postupaka.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Lokalizacija tumora

Prije liječenja tumor se mora točno locirati i potvrditi kao unilateralan uporabom biopsijskih strategija visoke rezolucije na temelju trenutačno najbolje prakse, kao što su multi-parametarske strategije koje se temelje na MR-u ili postupci biopsije prema predlošku (engl. *template-based*).

U kliničkim ispitivanjima uočen je nepovoljniji ishod nakon istodobnog liječenja obaju režnjeva prostate i stoga se takvo liječenje ne smije izvoditi.

Kod nedovoljnog broja bolesnika je uslijedilo ponovno liječenje ipsilateralnog režnja ili uzastopno liječenje kontralateralnog režnja da bi se mogla utvrditi djelotvornosti i sigurnosti druge TOOKAD-VTP terapije.

##### Daljnje praćenje nakon primjene postupka TOOKAD-VTP

Biopsijski podaci nakon dvije godine od liječenja lijekom TOOKAD su ograničeni, tako da nije utvrđena dugoročna djelotvornost. Rezidualni tumor nađen je na biopsijama u sklopu praćenja liječenog režnja nakon 12 i 24 mjeseca, obično izvan liječenog volumena, ali povremeno unutar područja nekroze.

Postoje ograničeni podaci o dugoročnim ishodima i o mogućim posljedicama stvaranja lokalnih ožiljaka nakon uporabe lijeka TOOKAD u slučaju progresije bolesti.

Trenutačno je TOOKAD-VTP pokazao da odgađa potrebu za radikalnom terapijom i s njom povezanom toksičnošću. Potrebno je dulje praćenje da bi se odredilo ima li TOOKAD-VTP učinak izlječenja na udio bolesnika.

Nakon TOOKAD-VTP terapije bolesnici trebaju biti podvrgnuti digitalnom rektalnom pregledu (engl. *digital rectal examination*, DRE) uz praćenje PSA u serumu, uključujući procjenu dinamike vrijednosti PSA (vrijeme udvostručenja vrijednosti PSA i brzina porasta vrijednosti PSA). Vrijednost PSA treba se određivati svaka 3 mjeseca prve 2 godine nakon VTP terapije i svakih 6 mjeseci nakon toga kako bi se procijenila dinamika vrijednosti PSA (vrijeme udvostručenja vrijednosti PSA, brzina porasta vrijednosti PSA). Preporučuje se obaviti digitalni rektalni pregled (DRE) barem jednom godišnje, te češće ako je pregled klinički opravdan. Rutinska biopsija preporučuje se u razdoblju od 2 do 4 godine, te 7 godina nakon VTP-a, uz dodatne biopsije na temelju kliničke procjene/vrijednosti PSA. Može se obaviti MR pregled u svrhu lakšeg donošenja odluke, ali još uvijek ne i kao zamjena za biopsiju. U slučaju pozitivnog nalaza biopsije bolesnici koji premašuju prag za bolest niskog rizika (tj. imaju GS >6, >3 pozitivna cilindra ili bilo koji zaseban cilindar duljine >5mm) trebaju primiti preporuku za radikalnu terapiju.

##### Radikalna terapija nakon VTP postupka

Sigurnost i djelotvornost radikalne terapije (operacije ili zračenja) koja slijedi nakon VTP-a nije jasna. Dostupne su ograničene informacije o sigurnosti i djelotvornosti radikalne prostatektomije nakon TOOKAD-VTP-a. U malim kirurškim nizovima postoje izvješća o tumorima T3, pozitivnim marginama i impotenciji. Tijekom 24 mjeseca pivotalnog europskog ispitivanja faze III nijedan bolesnik nije bio podvrgnut radikalnom zračenju nakon TOOKAD-VTP terapije.

##### Fotoosjetljivost

Postoji rizik fotoosjetljivosti kože i očiju prilikom izlaganja svjetlosti nakon TOOKAD-VTP terapije.

Važno je da svi bolesnici slijede niže navedene mjere opreza vezane uz svjetlost u razdoblju od 48 sati nakon primjene postupka kako bi se minimizirao rizik od oštećenja kože i očiju.

Bolesnici trebaju izbjegavati izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti (uključujući kroz prozore) i svim jakim svjetlosnim izvorima, vanjskim i unutarnjim. To obuhvaća solarije, jarke računalne zaslone i medicinska osvjetljenja pri pregledu kao što su oftalmoskopska, otoskopska i endoskopska oprema tijekom 48 sati nakon primjene VTP terapije.

Zaštitne kreme za sunčanje ne štite od infracrvenog zračenja i stoga ne osiguravaju prikladnu zaštitu.

Ako bolesnik prijavi nelagodu u području kože ili očiju tijekom hospitalizacije, potrebno je sniziti razinu osvjetljenja i zaštititi bolesnika od umjetnog i prirodnog svjetla.

#### Prvih 12 sati nakon VTP terapije

Bolesnik treba nositi zaštitne naočale i ostati pod liječničkim nadzorom barem 6 sati u prostoriji s prigušenim svjetlom.

Na temelju liječničke procjene, bolesnik se može otpustiti iz bolnice uvečer na dan postupka.

Bolesnik mora ostati u prostoriji s prigušenim svjetlom bez izravnog izlaganja kože i očiju dnevnom svjetlu. Bolesnik smije upotrebljavati samo žarulje sa žarnom niti snage ne veće od 60 vata ili njen ekvivalent (tj. 6 vata za LED žarulje, 12 vata za fluorescentna niskoenergetska osvjetljenja).

Bolesnik smije gledati televiziju s udaljenosti od 2 metra i nakon 6 sati upotrebljavati elektroničke uređaje poput pametnog mobitela, tableta i računala. Ako bolesnik mora izaći na danju svjetlost, trebao bi nositi zaštitnu odjeću i zaštitne naočale kako bi zaštitio kožu i oči.

#### 12 – 48 sati nakon VTP terapije

Bolesnik smije izaći na danju svjetlost, ali samo u zasjenjena područja ili kad je oblačno. Treba nositi tamniju odjeću i paziti na izlaganje ruku i lica suncu.

Bolesnik se smije vratiti uobičajenim aktivnostima i podnositi izravnu sunčevu svjetlost 48 sati nakon postupka.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici s fotoosjetljivim dermatitisom te kožnim oboljenjima poput porfirije ili s anamnezom osjetljivosti na sunčevu svjetlost nisu primili lijek TOOKAD. Ipak, kratko djelovanje lijeka TOOKAD znači da se očekuje niži rizik pojačane fototoksičnosti pod uvjetom da bolesnici strogo slijede mjere opreza vezane uz izlaganje svjetlosti.

U bolesnika koji su primili intraokularnu anti-VEGF terapiju postoji dodatni rizik fotoosjetljivosti očiju. Bolesnici koji su prethodno primili VEGF terapiju trebaju posebno zaštititi oči od svjetlosti tijekom 48 sati nakon injiciranja lijeka TOOKAD. Ne preporučuje se istodobna uporaba sistemskih VEGF inhibitora s lijekom TOOKAD.

Vidjeti dio 4.5 za interakcije s fotosenzibilizirajućim lijekovima.

#### Eretilna disfunkcija

Do erektilne disfunkcije može doći čak i ako se izbjegne radikalna prostatektomija.

Određen stupanj erektilne disfunkcije moguć je ubrzo nakon postupka i može trajati više od 6 mjeseci (vidjeti dio 4.8).

#### Izvanprostatna nekroza

U periprostatskom masnom tkivu može doći do izvanprostatne nekroze koja nije povezana s kliničkim simptomima.

Prekomjerna izvanprostatna nekroza koja se pojavila kao posljedica nepravilne kalibracije lasera ili nepravilnog postavljanja svjetlosnih vlakana (vidjeti dio 4.8). Posljedično, postoji potencijalni rizik od oštećenja susjednih struktura poput mjehura i/ili rektuma, te razvoja rektouretralnih ili vanjskih fistula. Zabilježen je jedan slučaj urinarne fistule do koje je došlo zbog nepravilnog postavljanja vlakna.

Oprema mora biti pažljivo kalibrirana i potrebno se koristiti terapijskim vodičem u obliku programske podrške kako bi se smanjio rizik nastanka klinički značajne izvanprostatne nekroze.

### Urinarna retencija / uretralna striktura

Bolesnici s anamnezom uretralne strikture ili s problemima urinarnog protoka mogu biti pod povećanim rizikom slabijeg protoka i urinarne retencije nakon primjene TOOKAD-VTP postupka. Urinarna retencija nastala odmah nakon postupka pridodaje se privremenom edemu prostate i općenito je potrebna samo kratkotrajna rekateterizacija.

Slab urinarni protok izazvan uretralnom strikturom razvio se nekoliko mjeseci nakon postupka. U nekim slučajevima bulbarni položaj ukazuje na to da je stenoza izazvana postavljanjem urinarnog katetera. U ostalim slučajevima uretralna stenoza može biti kasna posljedica nekroze izazvane TOOKAD-VTP postupkom.

Iako su bili izuzeti iz kliničkih ispitivanja, postoji potencijalni rizik povećane stenozama nakon TOOKAD-VTP postupka u bolesnika s od prije postojećim stenozama (vidjeti dio 4.8).

### Urinarna inkontinencija

Rizik od oštećenja sfinktera može se minimizirati pažljivim planiranjem postavljanja vlakana korištenjem terapijskog vodiča u obliku programske podrške. Teška dugoročna urinarna inkontinencija uočena je u bolesnika prethodno podvrgnutog transuretralnoj prostatektomiji (TURP). Ovaj događaj ne povezuje se s nepravilnostima postupka, već više s od prije postojećim oštećenjem unutarnjeg uretralnog sfinktera zbog TURP-a. TOOKAD-VTP postupak kontraindiciran je u bolesnika s bilo kakvim prijašnjim intervencijama na prostati gdje postoji mogućnost oštećenja unutarnjeg urinarnog sfinktera, uključujući transuretralnu resekciju prostate (TURP) kod benigne hipertrofije prostate (vidjeti dio 4.3).

### Upalna bolest crijeva

TOOKAD-VTP smije se primijeniti samo nakon pažljive kliničke procjene bolesnika s anamnezom aktivne rektalne upalne bolesti crijeva ili bilo kojeg stanja koje može povećati rizik od stvaranja rektouretralne fistule (vidjeti dio 4.3).

### Uporaba u bolesnika s abnormalnim zgrušavanjem krvi

U bolesnika s abnormalnim zgrušavanjem krvi može doći do pretjeranog krvarenja zbog ubadanja igala u svrhu smještanja svjetlosnih vlakana. To također može uzrokovati pojavu modrica, hematurije i/ili lokalnu bol. Ne očekuje se da će sporije zgrušavanje umanjiti učinkovitost liječenja TOOKAD-VTP terapijom; ipak, preporučuje se prestanak uzimanja lijekova koji utječu na zgrušavanje krvi prije i odmah nakon VTP postupka (vidjeti dio 4.5).

### Uporaba u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom kalija

Ovaj lijek sadrži kalij i općenito, doza (3,66 mg/kg) sadrži manje od 1 mmol (39 mg), tj. zanemarive količine kalija. Međutim, to će biti prekoračeno u bolesnika težine veće od 115 kg. To treba uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili bolesnika na dijeti s ograničenim unosom kalija u kojih se porast kalija u serumu smatra štetnim (vidjeti dio 4.2).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Transporteri OATP1B1 i OATP1B3

Na temelju ispitivanja *in vitro* malo je vjerojatno da TOOKAD u terapijskim koncentracijama inhibira enzime citokroma P450, ali može inhibirati transportere OATP1B1 i OATP1B3 (vidjeti dio 5.2).

Značaj interakcija nije klinički ispitan, ali se ne može isključiti privremeno povećanje koncentracije u plazmi istodobno primijenjenih supstrata OATP1B1 i OATP1B3. Uporabu lijekova koji su supstrati za OATP1B1 ili OATP1B3 (repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, gliburid), u kojih su uočeni ozbiljni štetni događaji ovisno o koncentraciji, treba izbjegavati na dan infuzije lijeka TOOKAD i barem 24 sata nakon primjene lijeka. Istodobna primjena se mora odvijati uz mjere opreza i preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika.

#### Fotosenzibilizirajući lijekovi

Lijekovi s mogućim fotosenzibilizirajućim učincima (kao što su tetraciklini, sulfonamidi, kinoloni, fenotiazini, hipoglikemici iz skupine sulfonilureja, tiazidski diuretici, grizeofulvin ili amiodaron) trebaju se prestati uzimati najmanje 10 dana prije postupka s lijekom TOOKAD i najmanje 3 dana nakon postupka ili ih treba zamijeniti drugim lijekovima bez fotosenzibilizirajućih svojstava. Ako nije moguće prestati uzimati fotosenzibilizirajući lijek (kao što je amiodaron), bolesnika treba upozoriti na moguću povećanu osjetljivost na sunčevu svjetlost i na potrebu zaštite od izravnog izlaganja svjetlosti na dulje vrijeme (vidjeti dio 4.2).

#### Antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi

Antikoagulansi i lijekovi koji smanjuju agregaciju trombocita (npr. acetilsalicilatna kiselina) trebaju se prestati uzimati najmanje 10 dana prije postupka s lijekom TOOKAD. Lijekovi koji sprječavaju ili smanjuju agregaciju trombocita ne smiju se uzimati najmanje 3 dana nakon postupka.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Kontracepcija

Ako je bolesnik spolno aktivan sa ženom koja može zanijeti, on i/ili partnerica trebaju se koristiti učinkovitom zaštitom od trudnoće u razdoblju od 90 dana nakon VTP postupka.

#### Trudnoća i dojenje

TOOKAD nije namijenjen za liječenje žena.

#### Plodnost

Nije ispitan učinak padeliporfina vezano uz reproduktivnu toksičnost i plodnost. Ipak, sve faze spermatogeneze ispitane su na životinjama. Zabilježen je jedan slučaj minimalne epitelne degeneracije sjemenovoda u mužjaka pri visokoj dozi s vakuolacijom. Sve te promjene smatraju se sporadičnima i vjerojatno vezanima uz postupak intravenske primjene.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

TOOKAD ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, budući da postupak uključuje opću anesteziju, bolesnik ne smije izvoditi složene radnje poput upravljanja vozilom ili rada sa strojevima do 24 sata nakon primitka opće anestezije.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima faze II i faze III bili su poremećaji urinarnog i reproduktivnog sustava: dizurija (25,1 %), erektilna disfunkcija (21,1 %), hematurija (19,6 %), perinealna bol / hematomi (15,3 %), urinarna retencija (13,3 %), urgencija (9,0 %), polakizurija (7,3 %), infekcija urinarnog trakta (5,5 %), inkontinencija (5,3 %) i nemogućnost ejakulacije (5,0 %).

Nespecifični štetni događaji vjerojatno povezani s općom anestezijom također su uočeni: prolazna opća amnezija, bradikardija, sinusna aritmija, fibrilacija atrijska, hipotenzija, bronhospazam, faringealna upala, kongestija respiratornog sustava, mučnina, povraćanje, konstipacija, vrućica, proceduralna hipotenzija. Prijavljeni su i neki slučajevi hepatotoksičnosti (1,5 %) poput povećanja transaminaza. Sve su nuspojave bile blagog intenziteta.

#### Tablični popis nuspojava

Prijavljene nuspojave navedene su u nastavku u tablici 1. prema organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

**Tablica 1.: Sažetak nuspojava iz objedinjene analize sigurnosti (N=398) koje se smatraju povezanim s lijekom TOOKAD i/ili uređajima i/ili postupkom iz ispitivanja**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija genitalno-urinarnog sustava <sup>1</sup>
	Manje često	Apsces prostate
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Smanjenje libida
		Afektivni poremećaj
		Enkopreza
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Glavobolja
		Omaglica
		Išijas
		Poremećaj osjetila
		Mravinjanje
Poremećaji oka	Manje često	Iritacija oka
		Fotofobija
Krvožilni poremećaji	Često	Hematom
		Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	Nedostatak zraka pri naprezanju
Poremećaji probavnog sustava	Često	Hemoroidi
		Anorektalna nelagoda <sup>2</sup>
		Abdominalna bol
		Rektalna hemoragija <sup>3</sup>
	Manje često	Abdominalna nelagoda
		Abnormalna stolica
Proljev		
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost <sup>4</sup>
Poremećaji kože i potkožnoga tkiva	Često	Ekhimoza
	Manje često	Osip
		Eritem
		Suha koža
		Svrbež
		Depigmentacija kože
		Kožna reakcija
Poremećaji mišićnog i vezivnog tkiva	Često	Bol u leđima <sup>5</sup>
	Manje često	Bol u preponama
		Mišićna hemoragija
		Hemartroza
		Mišićno-koštana bol
		Bol u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	Zadržavanje mokraće
		Hematurija
		Dizurija <sup>6</sup>
		Poremećaji mokrenja <sup>7</sup>
	Često	Uretralna stenoza
		Urinarna inkontinencija <sup>8</sup>
	Manje često	Ureteralno krvarenje
		Uretralno krvarenje
		Poremećaji mokraćnog sustava
Poremećaji reproduktivnoga sustava i dojki	Vrlo često	Perinealna bol <sup>9</sup>
		Seksualna disfunkcija muškaraca <sup>10</sup>
	Često	Prostatitis
		Genitalna bol <sup>11</sup>



Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	Manje često	Bol u prostati <sup>12</sup>
		Hematospermija
		Genitalna hemoragija
		Oticanje penisa <sup>13</sup>
		Hemoragija prostate
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Manje često	Astenija
		Bol na mjestu kateterizacije
		Oštećenje nastalo zatajenjem rada lasera
		Modrice na mjestu infuzije
		Izraslina u obliku čvora
		Bol
Eritem na mjestu primjene		
Pretrage	Često	Abnormalno zgrušavanje <sup>14</sup>
	Manje često	Povišena razina laktat-dehidrogenaze u krvi
		Povišena razina triglicerida u krvi
		Povišena razina gama-glutamilttransferaze
		Povišena razina kolesterola u krvi
		Povišena razina kreatin-fosfokinaze u krvi
		Snižena razina kalija u krvi
		Povišena razina lipoproteina male gustoće
		Povećan broj neutrofila
		Povećan PSA
		Smanjena težina
		Povećan broj bijelih krvnih zrnaca
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Perinealna ozljeda <sup>15</sup>
	Manje često	Ponovljen kirurški postupak
		Kontuzija
		Istjecanje urina nakon postupka
		Bol tijekom postupka
		Iscjedak nakon postupka
Pad		

Pojmovi u nastavku predstavljaju skupinu povezanih događaja koji više opisuju medicinsko stanje nego zasebni događaj.

<sup>1</sup> Infekcija genitalno-urinarnog sustava (infekcija urinarnog sustava, orhitis, epididimitis, cistitis).

<sup>2</sup> Anorektalna nelagoda (proktalgija, rektalni tenezam).

<sup>3</sup> Rektalna hemoragija (analna hemoragija).

<sup>4</sup> Hepatotoksičnost (povišena razina alanin-aminotransferaze, povišena razina aspartat-aminotransferaze).

<sup>5</sup> Bol u leđima (protuzija intervertebralnog diska).

<sup>6</sup> Dizurija (bol u mjehuru, spazam mjehura, hipertonični mjehur, uretralni spazam, bol u urinarnom sustavu).

<sup>7</sup> Poremećaji mokrenja (urgencija, polakizurija, nokturija, smanjen protok urina, napinjanje pri mokrenju).

<sup>8</sup> Urinarna inkontinencija (urgentna inkontinencija, inkontinencija, stres inkontinencija).

<sup>9</sup> Perinealna bol (bol u zdjelici).

<sup>10</sup> Seksualna disfunkcija muškaraca (erektilna disfunkcija, nemogućnost ejakulacije, dispareunija, poremećaj ejakulacije, hipospermija, bolna ejakulacija, retrogradna ejakulacija, seksualna disfunkcija, smanjen volumen sjemena).

- <sup>11</sup> Genitalna bol (bol u penisu, bol u testisima, bol u skrotumu, neinfektivni orhitis, upala spermatičnog voda, genitalna kontuzija).
- <sup>12</sup> Bol u prostati (prostatizam, poremećaji prostate, fibroza prostate).
- <sup>13</sup> Oticanje penisa (balanopostitis).
- <sup>14</sup> Abnormalno zgrušavanje (povišena razina fibrinskih D dimera, produljen aPTT, povišen INR).
- <sup>15</sup> Perinealna ozljeda (postoperativni hematoma, nekroza, perinealni hematoma, zdjelčni hematoma).

### Opis odabranih nuspojava

#### *Eretilna disfunkcija*

U europskom ispitivanju faze III, 60 (30,5 %) bolesnika u skupini TOOKAD-VTP imalo je eretilnu disfunkciju, a 16 (8,1 %) bolesnika imalo je nemogućnost ejakulacije. 53 (26,9 %) bolesnika imala su eretilnu disfunkciju dulje od 6 mjeseci, uključujući 34 (17,3 %) bolesnika u kojih eretilna disfunkcija nije prestala do završetka ispitivanja. Kad je analiza bila ograničena na bolesnike koji su podvrgnuti unilateralnom VTP-u, 33 (16,8 %) bolesnika imalo je eretilnu disfunkciju dulje od 6 mjeseci, uključujući 17 (8,6 %) bolesnika u kojih eretilna disfunkcija nije prestala do završetka ispitivanja.

#### *Urinarna retencija*

U europskom ispitivanju faze III, 30 (15,2 %) bolesnika imalo je urinarnu retenciju. Medijan vremena do pojave urinarne retencije iznosio je 3 dana (1 – 417). Medijan trajanja iznosio je 10 dana (1 – 344).

#### *Infekcije genitalno-urinarnog sustava*

Najčešće infekcije su orhitis, epididimitis i infekcije urinarnog sustava, uključujući cistitis. U europskom ispitivanju faze III, 20 (10,2 %) bolesnika u skupini TOOKAD-VTP imalo je infekciju genitalno-urinarnog sustava. U 5 (2,5 %) bolesnika infekcija se smatrala ozbiljnom. Medijan vremena do pojave genitalno-urinarnih infekcija iznosio je 22,5 dana (4 - 360). Medijan trajanja iznosio je 21 dan (4 – 197).

#### *Urinarna inkontinencija*

U europskom ispitivanju faze III, 25 (12,7 %) bolesnika iskusilo je urinarnu inkontinenciju (uključujući inkontinenciju, stres inkontinenciju i urgentnu inkontinenciju). Medijan vremena do pojave urinarne inkontinencije iznosio je 4 dana (1 – 142). U 18 bolesnika štetan događaj se povukao s medijanom trajanja od 63,5 dana (1 – 360), a štetan događaj bio je i dalje prisutan na završetku ispitivanja u 7 bolesnika. Samo 1 (0,5 %) bolesnik imao je tešku (3. stupanj) urinarnu inkontinenciju. Nijednom bolesniku nije bila potrebna operacija zbog inkontinencije.

#### *Perinealna ozljeda, perinealna bol i prostatitis*

Perinealna ozljeda i perinealna bol pojavile su se u 46 (23,4 %) bolesnika u kontroliranom europskom ispitivanju faze III. U nekim slučajevima tražili su se analgetici za perinealnu bol ili anorektalnu nelagodu. Jedan bolesnik imao je perinealnu bol 3. stupnja koja je započela 35 tjedana nakon VTP postupka i trajala je otprilike 35 tjedana prije nego što se povukla bez posljedica.

Prostatitis se pojavio u 7 (3,6 %) bolesnika u kontroliranom europskom ispitivanju faze III. Jedan bolesnik imao je prostatitis 3. stupnja koji se smatrao ozbiljnim i koji je započeo 4 dana nakon VTP postupka, i trajao je 31 dan prije nego što se povukao bez posljedica.

#### *Uretralna stenoza*

U pivotalnom europskom ispitivanju faze III, umjerena ili teška uretralna stenoza razvila se u 2 (1,0 %) bolesnika 5 do 6 mjeseci nakon postupka. To je zahtijevalo uretralnu dilataciju (vidjeti dio 4.4).

### Dodatne nuspojave iz ispitivanja faze II raka prostate i posebnih odobrenja

#### *Izvanprostatna nekroza*

Zbog neispravne kalibracije lasera dogodila su se dva slučaja prekomjerne izvanprostatne nekroze bez kliničkih posljedica. Jedan slučaj vanjske uretralne fistule dogodio se zbog pogrešnog postavljanja vlakana (vidjeti dio 4.4).

### *Fototoksičnost*

33 dana nakon VTP postupka prijavljen je jedan slučaj ishemijske optičke neuropatije 3. stupnja u bolesnika liječenog dozom 2 mg/kg lijeka TOOKAD. To se povuklo s malim oštećenjem u vidnom polju.

### *Apsces prostate*

U ispitivanju provedenom u Latinskoj Americi prijavljen je jedan ozbiljan štetan događaj apscesa prostate u bolesnika koji je podvrgnut unilateralnom VTP postupku. Slučaj se povukao unutar tri dana.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Kliničke su informacije o predoziranju lijekom TOOKAD ograničene. Zdravi ispitanici bili su izloženi dozama do 15 mg/kg padeliporfindikalija (što odgovara dozi od 13,73 mg/kg padeliporfina) bez svjetlosne aktivacije, a 23 bolesnika liječena su dozom od 6 mg/kg padeliporfindikalija (što odgovara dozi od 5,49 mg/kg padeliporfina) bez značajnih sigurnosnih problema.

Ipak, moguće je produljenje fotoosjetljivosti i trebaju se poduzeti mjere zaštite od izlaganja svjetlosti dodatna 24 sata (vidjeti dio 4.4).

Prekomjerna doza laserskog svjetla može povećati rizik od neželjene izvanprostatne nekroze (vidjeti dio 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Senzibilizatori koji se koriste u fotodinamičkoj terapiji/terapiji zračenjem, ATK oznaka: L01XD07

#### Mehanizam djelovanja

Padeliporfin se zadržava u krvožilnom sustavu. Pri aktivaciji laserskim svjetlom valne duljine 753 nm padeliporfin pokreće kaskadu patofizioloških događaja koji dovode do fokalne nekroze unutar nekoliko dana. Aktivacija unutar osvijetljenih krvnih žila tumora stvara radikale kisika ( $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) i uzrokuje lokalnu hipoksiju koja potiče otpuštanje radikala dušikovog oksida ( $\bullet\text{NO}$ ). To rezultira prolaznom arterijskom vazodilatacijom koja izaziva otpuštanje vazokonstriktora endotelina-1. Brza potrošnja radikala  $\bullet\text{NO}$  putem radikala kisika dovodi do stvaranja reaktivnih dušikovih spojeva (npr. peroksinitrita), istodobno sa konstrikcijom arterija. Uz to, smatra se da promijenjena deformabilnost poboljšava agregaciju eritrocita i stvaranje krvnih ugrušaka na granici između opskrbnih arterija (hranidbene arterije) i tumorske mikrocirkulacije, što rezultira okluzijom krvnih žila tumora. To je pojačano apoptozom endotelinih stanica induciranom reaktivnim dušikovim spojevima i inicijacijom nekroze tumorskih stanica koja se sama širi putem peroksidacije njihove membrane.

#### Farmakodinamički učinci

U bolesnika s lokaliziranim rakom prostate koji su primili TOOKAD-VTP terapiju, nekroza se uočila oslikavanjem magnetskom rezonancijom 7. dan. Postojala je korelacija između ukupne dostavljene energije i volumena nekroze uočenog 7. dan. LDI (indeks gustoće svjetlosti) odgovara omjeru kumulativne duljine osvijetljenih vrhova vlakana (cm) i volumenu ( $\text{cm}^3$ ) ciljane zone koja se liječi. Ciljana zona odgovara režnju s pozitivnim biopsijama. Volumen se mjeri nakon delineacije prostate uporabom terapijskog vodiča kao programske podrške. U ispitivanjima faze II, uvjeti liječenja koji su odgovarali  $\text{LDI} \geq 1$  bili su povezani sa srednjom stopom nekroze ciljane zone 7. dana od  $89\% \pm 20,75$

za unilateralno liječenje. LDI  $\geq 1$  pokazao se povezan s većim volumenom nekroze na MR-u 7. dana i s većim udjelom bolesnika s negativnim nalazom biopsije nakon 6 mjeseci u usporedbi s LDI  $< 1$  (vidjeti dio 4.2).

Nije bilo značajne korelacije između postotka nekroze prostate na MR-u 7. dana i vjerojatnosti negativnog nalaza biopsije prostate u daljnjem praćenju.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Ispitivanje faze III (PCM301)*

U pivotalnom otvorenom ispitivanju faze III (PCM301), provedenom u 10 europskih zemalja, 413 bolesnika je randomizirano u skupinu za liječenje postupkom TOOKAD-VTP ili u skupinu AS (engl. *active surveillance*, aktivno praćenje).

Glavni kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su rak prostate niskog rizika s maksimalnim zbrojem Gleason skale 3 + 3 za adenokarcinom prostate, dva do tri cilindra pozitivna na rak, dobivena biopsijom širokom iglom, s najvećom duljinom od 5 mm u bilo kojem od cilindara (najmanje 3 mm za bolesnike sa samo jednim pozitivnim cilindrom), klinički stadij do T2a, PSA  $\leq 10$  ng/ml, volumen prostate jednak ili veći od 25 cm<sup>3</sup> i manji od 70 cm<sup>3</sup>.

Glavni kriterij isključivanja iz ispitivanja bilo je prijašnje ili trenutno liječenje raka prostate, svaka kirurška intervencija benigne hipertrofije prostate, očekivani životni vijek manji od 10 godina, medicinska stanja koja onemogućuju uporabu opće anestezije.

VTP terapija sastojala se od i.v. injiciranja 4 mg/kg lijeka TOOKAD tijekom 10 minuta, nakon čega je slijedilo osvjetljavanje laserskom svjetlošću od 753 nm vlaknima od 200 J/cm tijekom 22 minute i 15 sekundi uz uporabu intersticijalnih optičkih vlakana, umetnutih transperinealno u prostatu. U slučaju unilateralne bolesti treba primijeniti fokalnu terapiju jednog režnja. U slučaju bilateralne bolesti (otkrivene po ulasku u ispitivanje ili tijekom praćenja) bila je primijenjena bilateralna terapija, ili istodobno ili uzastopno. Bilo je dozvoljeno ponovno liječenje režnjeva pozitivnih na rak tijekom 12-mjesečnog praćenja.

Aktivno praćenje (AS) je uključivalo serijska apsolutna mjerenja vrijednosti PSA i ultrazvučno vođenu biopsiju prostate nakon 12 i 24 mjeseca.

Ispitivanje je imalo dvije koprimaryne mjere ishoda za TOOKAD-VTP u usporedbi s AS:

- A: stopa izostanka potvrđenog raka na temelju histologije nakon 24 mjeseca,
- B: razlika u stopi neuspjeha liječenja povezanog s opaženom progresijom bolesti od raka prostate niskog do umjerenog ili višeg rizika. Rak prostate umjerenog/višeg rizika bio je definiran bilo kojim od sljedećih kriterija:  $> 3$  cilindra konačno pozitivna na rak; primarni ili sekundarni obrazac na Gleason skali  $\geq 4$ ; najmanje jedan cilindar pozitivan na rak duljine  $> 5$  mm; vrijednost PSA  $> 10$  ng/ml tijekom 3 uzastopna mjerenja; rak prostate stadija T3; metastaze; smrt uzrokovana rakom prostate.

Svi bolesnici na početku ispitivanja imali su Gleason zbroj  $\leq 3 + 3$ .

U svakoj tablici također su predstavljeni rezultati bolesnika koji su ispunili kriterij indikacije (bolesnici s unilateralnim lokaliziranim rakom prostate niskog rizika, isključujući vrlo niskog rizika)

Tablica 2. prikazuje početne značajke po skupinama.

**Tablica 2.: PCM301 – Početne značajke po skupinama za populaciju s namjerom liječenja (ITT) i bolesnike koji ispunjavaju kriterije indikacije**

Karakteristika	Populacija ITT		Bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije	
	TOOKAD-VTP skupina N = 206	AS skupina N = 207	TOOKAD-VTP skupina N = 80	AS skupina N = 78
<b>Dob (godine)</b>				
Srednja vrijednost (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Raspon: min, maks	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Bolesnici starosti > 75 godina, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
<b>Unilateralna bolest, n (%)</b>	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
<b>Bilateralna bolest, n (%)</b>	49 (23,8)	44 (21,3)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
<b>Klinički stadij</b>				
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)
<b>Ukupan broj pozitivnih cilindara</b>				
Srednja vrijednost (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Raspon: min, maks	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
<b>Procijenjen volumen prostate (cm<sup>3</sup>)</b>				
Srednja vrijednost (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Raspon: min, maks	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
<b>PSA (ng/ml)</b>				
Srednja vrijednost (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Raspon: min, maks	0,1; 10,0	0,5; 10,0	1,0; 10,0	3,1; 10,0

Od 206 randomiziranih ispitanika za postupak TOOKAD-VTP, njih 10 nije primilo liječenje iz raznih razloga, uključujući povlačenje iz sudjelovanja u ispitivanju, ispunjavanje kriterija za isključivanje, nesuradljivost i druge medicinske događaje.

Tablica 3. opisuje koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti u cijeloj prostati i u liječenom režnju (ITT populacija i bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije).

**Tablica 3.: PCM301 – Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti – cijela prostata i liječeni režanj(evi)\* – ITT populacija i bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije**

Broj ispitanika s	Populacija ITT		Bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije	
	TOOKAD - VTP skupina N = 206	AS skupina N = 207	TOOKAD - VTP skupina N = 80	AS skupina N = 78
<b>A: Stopa izostanka potvrđenog raka na temelju histologije nakon 24 mjeseca</b>				
Negativan nalaz biopsije, n (%)	101 (49,0) <sup>a</sup>	28 (13,5) <sup>a</sup>	36 (45,0) <sup>e</sup>	8 (10,3) <sup>c</sup>
Negativni nalazi biopsije u liječenom režnju*, n (%)	129 (62,6) <sup>b</sup>	40 (19,3) <sup>b</sup>	52 (65,0) <sup>f</sup>	11 (14,1) <sup>f</sup>
Bez nalaza biopsije, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Ispitanici u kojih nije provedena biopsija zbog radikalne terapije, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) <sup>c</sup>	6 (7,5)	27 (34,6)
Ostali razlozi <sup>d</sup> , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Pozitivan nalaz biopsije, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Pozitivni nalazi biopsije u liječenom režnju*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
<sup>a</sup> Omjer rizika (95 % CI) = 3,62 (2,50; 5,26) ; p vrijednost < 0,001				
<sup>b</sup> Omjer rizika (95 % CI) = 3,24 (2,41; 4,36) ; p vrijednost < 0,001				
<sup>c</sup> Među 60 bolesnika koji su podvrgnuti radikalnoj terapiji, 5 bolesnika podvrgnuto je biopsiji u 24. mjesecu				
<sup>d</sup> Primjerice: povlačenje iz sudjelovanja u ispitivanju, medicinski razlog, odbijanje ispitanika				
<sup>e</sup> Omjer rizika (95 % CI) = 4,39 (2,18; 8,83) ; p vrijednosti < 0,001				
<sup>f</sup> Omjer rizika (95 % CI) = 4,61 (2,60; 8,16) ; p vrijednost < 0,001				
<b>B: Razlika u stopi neuspjeha liječenja povezanog s opaženom progresijom bolesti</b>				
Broj ispitanika s progresijom u 24. mjesecu, n (%)	58 (28,2) <sup>g</sup>	121 (58,5) <sup>g</sup>	27 (33,8) <sup>h</sup>	53 (67,9) <sup>h</sup>
Progresija na Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Broj ispitanika s progresijom u liječenom režnju* u 24. mjesecu, n (%)	24 (11,7) <sup>i</sup>	90 (43,5) <sup>i</sup>	7 (8,8) <sup>j</sup>	39 (50,0) <sup>j</sup>
<sup>g</sup> Prilagođen omjer hazarda (95 % CI) = 0,34 (0,24; 0,46) ; p vrijednost ≤ 0,001				
<sup>h</sup> Prilagođen omjer hazarda (95 % CI) = 0,31 (0,20; 0,50) ; p vrijednosti ≤ 0,001				
<sup>i</sup> Prilagođen omjer hazarda (95 % CI) = 0,17 (0,12; 0,27) ; p vrijednost ≤ 0,001				
<sup>j</sup> Prilagođen omjer hazarda (95 % CI) = 0,11 (0,05; 0,25) ; p vrijednost ≤ 0,001				

\* Liječeni režanj(evi) u AS skupini definirani su kao režanj(evi) s bolesti na početku ispitivanja.

Sekundarni cilj bio je odrediti razliku između dviju skupina s obzirom na stopu sljedeće radikalne terapije raka prostate. Od 58 bolesnika s progresijom u skupini TOOKAD-VTP, samo njih 11 podvrgnuto je radikalnoj terapiji, 18 bolesnika podvrgnuto je drugoj VTP terapiji, a 29 ih nije primilo daljnje liječenje na kraju ispitivanja. Od 121 bolesnika s progresijom u skupini AS, njih 54 podvrgnuto je radikalnoj terapiji, a 67 nije primilo nikakvo aktivno liječenje na kraju ispitivanja. Bolesnicima u skupini AS nije ponuđena sljedeća VTP terapija. U procjeni ukupne podnošljivosti do 24. mjeseca bolesnici koji su nakon uključivanja u ispitivanje podvrgnuti radikalnoj terapiji također su ubrojani u rezultate simptoma prostate i erektilne funkcije.

**Tablica 4.: PCM301 – Broj ispitanika s radikalnim liječenjem nakon 24 mjeseca – ITT populacija i bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije**

Karakteristika	Populacija ITT		Bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije	
	TOOKAD-VTP skupina N = 206	AS skupina N = 207	TOOKAD-VTP skupina N = 80	AS skupina N = 78
Broj ispitanika koji su započeli s radikalnim liječenjem, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Broj ispitanika koji su započeli s radikalnim liječenjem nakon progresije, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

*Učinak na urinarno poboljšanje (IPSS) i erektilnu funkciju (IIEF) nakon primjene postupka TOOKAD-VTP*

Kako je prikazano u tablici 5., u ispitivanju PCM301, Međunarodni sustav bodovanja prostatičnih simptoma (engl. *International Prostate Symptoms Score*, IPSS) pokazao je umjeren rast 7 dana nakon VTP terapije, i u ITT populaciji i u bolesnika koji ispunjavaju kriterije indikacije. Ti su se rezultati poboljšali u 3. mjesecu i vratili se na početne vrijednosti u 6. mjesecu, s daljnjim poboljšanjem do 24. mjeseca. U skupini s aktivnim praćenjem (AS), IPSS bodovi su se blago pogoršali s vremenom do 24. mjeseca.

**Tablica 5.: PCM301 – Učinak na urinarno poboljšanje (IPSS) – ITT populacija i bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije**

	ITT populacija				Bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije			
	TOOKAD-VTP skupina		AS skupina		TOOKAD-VTP skupina		AS skupina	
	n	Srednja vrijednost bodova (SD)	n	Srednja vrijednost bodova (SD)	n	Srednja vrijednost bodova (SD)	n	Srednja vrijednost bodova (SD)
Početna vrijednost	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
7. dan	180	14,8 (8,64)	Nije primjenjivo		72	14,2 (8,89)	Nije primjenjivo	
3. mjesec	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
6. mjesec	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
12. mjesec	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
24*. mjesec	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

\*Bodovi u 24. mjesecu uključuju bolesnike koji su podvrgnuti radikalnoj terapiji

Kako je prikazano u tablici 6., u skupini VTP ispitivanja PCM301, bodovi domene erektilne funkcije upitnika Međunarodnog indeksa erektilne funkcije od 15 pitanja (engl. *International Index of Erectile Function*, IIEF-15) pokazuju značajan pad, 7 dana nakon VTP terapije, nakon kojeg je uslijedilo poboljšanje sljedećih mjeseci do 24. mjeseca, u ITT populaciji i u bolesnika koji ispunjavaju kriterije indikacije.

**Tablica 6.: PCM301 – Učinak na erektilnu funkciju (IIEF) – ITT populacija i bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije**

	ITT populacija				Bolesnici koji ispunjavaju kriterije indikacije			
	TOOKAD-VTP skupina		AS skupina		TOOKAD-VTP skupina		AS skupina	
	n	Srednja vrijednost bodova (SD)	n	Srednja vrijednost bodova (SD)	n	Srednja vrijednost bodova (SD)	n	Srednja vrijednost bodova (SD)
Početna vrijednost	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
7. dan	165	11,5 (10,96)	Nije primjenjivo		68	10,1 (10,82)	Nije primjenjivo	
3. mjesec	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
6. mjesec	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
12. mjesec	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
24*. mjesec	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

\*Bodovi u 24. mjesecu uključuju bolesnike koji su podvrgnuti radikalnoj terapiji

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka TOOKAD ispitivala su se u 42 zdrava muška ispitanika (bez fotoaktivacije) i u 70 bolesnika s lokaliziranim rakom prostate (nakon fotoaktivacije).

### Distribucija

U zdravih muških ispitanika, prosječan volumen distribucije nalazi se u rasponu od 0,064 do 0,279 l/kg, za doziranja od 1,25 to 15 mg/kg padeliporfindikalija, što upućuje na distribuciju u izvanstaničnu tekućinu. Sličan prosječan volumen distribucije viđen je u bolesnika s lokaliziranim rakom prostate liječenih s 2 i 4 mg/kg padeliporfindikalija (0,09-0,10 l/kg, ovisno o doziranju). Padeliporfindikalij se u visokoj mjeri veže proteine ljudske plazme (99 %).

*In vitro* ispitivanja upućuju na to da nije vjerojatno da je lijek TOOKAD supstrat transportera unosa u jetru: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 ili BSEP.

### Biotransformacija

Minimalan metabolizam padeliporfina uočen je u ispitivanjima metabolizma *in vitro* u mikrosomima ljudske jetre i S9 frakcijama jetre. U tim ispitivanjima nisu uočeni metaboliti padeliporfina.

Ni *in vitro* ni *in vivo* ispitivanja nisu provedena s radioaktivno označenim padeliporfinom. Stoga se ne može potpuno isključiti mogućnost *in vivo* metabolizma padeliporfina.

*In vitro* ispitivanja pokazuju da je malo vjerojatno da TOOKAD može biti inhibitor enzima CYP450.

*In vitro* ispitivanja pokazuju da TOOKAD ne inhibira P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP i BSEP, ali može inhibirati transportere OATP1B1 i OATP1B3 (vidjeti dio 4.5).

### Eliminacija

Klirens padeliporfindikalija u zdravih muških ispitanika liječenih dozom od 1,25 mg/kg do 15 mg/kg padeliporfindikalija u rasponu je od 0,0245 do 0,088 l/h/kg. Na temelju analiza populacijske farmakokinetike, procijenjeni poluvijek iznosi  $1,19 \text{ h} \pm 0,08$  pri 4 mg/kg padeliporfindikalija. Sličan raspon prosječnog klirensa uočen je u bolesnika s lokaliziranim rakom prostate liječenima s 4 mg/kg i 2 mg/kg padeliporfindikalija (0,04 – 0,06 l/h/kg, ovisno o doziranju). Izlučivanje padeliporfina putem urina u zdravih ispitanika bilo je veoma nisko (< 0,2 % doze). Uzimajući u obzir molekularnu masu i veoma ograničeno urinarno izlučivanje molekule, eliminacija putem fecesa najvjerojatniji je put eliminacije u ljudi.



### Starija populacija

Veoma je malen broj bolesnika starijih od 75 godina bio uključen u ispitivanja s farmakokinetičkim mjerenjima, tako da nije poznato postoji li razlika između starijih bolesnika i onih mlađih od 75 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

### Linearnost/nelinearnost

U zdravih muških ispitanika, pokazalo se da je  $C_{\max}$  linearan u rasponu doza od 1,25 mg/kg do 15 mg/kg padeliporfindikalija, što pokriva terapijski raspon.

### Učinci kovarijabli na farmakokinetička svojstva

U zdravih dobrovoljaca i bolesnika istražili su se učinci dobi, težine i rase.

Rezultati ispitivanja populacijske farmakokinetike pokazali su da je malo vjerojatno da dob, rasa, zdravstveno stanje i markeri jetrene funkcije mogu imati znatan i biološki značajan utjecaj na farmakokinetiku lijeka TOOKAD.

Tjelesna težina bolesnika (raspon od 60 do 120 kg) predstavljala je manji utjecaj na farmakokinetičke parametre lijeka TOOKAD za doze padeliporfindikalija do 5 mg/kg.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza.

*In vitro* ispitivanje genotoksičnosti pokazalo je da padeliporfin ima slab potencijal izazivanja klastogenosti pri osvjetljavanju ultraljubičastim svjetlom (UV); to je u korelaciji s mehanizmom djelovanja (stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva).

Padeliporfin se pokazao citotoksičnim u prisutnosti UVA zračenja (*in vitro*) i smatra se fototoksičnim u zamoraca (*in vivo*).

Ispitivanja kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti nisu provedena s padeliporfinom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Manitol (E421)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

5 godina

#### Nakon rekonstitucije

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka TOOKAD nakon rekonstitucije s 5 %-tnom otopinom glukoze, u svojoj bočici, dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi od 15 °C – 25 °C i na 5 °C ± 3 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvajte u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

##### TOOKAD 183 mg prašak za otopinu za injekciju

Bočica od smeđeg stakla tipa I, zatvorena gumenim čepom i aluminijskom brtvom te prekrivena plavim plastičnim poklopcem, koja sadrži 183 mg padeliporfina.

Veličina pakiranja: 1 bočica

##### TOOKAD 366 mg prašak za otopinu za injekciju

Bočica od smeđeg stakla tipa I, zatvorena gumenim čepom i aluminijskom brtvom te prekrivena bijelim plastičnim poklopcem, koja sadrži 366 mg padeliporfina.

Veličina pakiranja: 1 bočica

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Priprema otopine treba se izvršiti pod prigušenim svjetlom.

TOOKAD se priprema rekonstitucijom praška za otopinu za injekciju s:

- 20 ml 5 %-tne otopine glukoze za TOOKAD 183 mg,
- 40 ml 5 %-tne otopine glukoze za TOOKAD 366 mg.

Bočica se nakon toga nježno vrti 2 minute. Jedan ml dobivene otopine sadržava 9,15 mg padeliporfina. Bočicu treba ostaviti u uspravnom položaju 3 minute bez daljnjeg mućkanja ili pomicanja. Zbog fotosenzibilizirajućih svojstava lijeka TOOKAD sadržaj bočice treba premjestiti u neprozirnu štrcaljku koju treba držati u uspravnom položaju 3 minute kako bi nestala pjena. Za primjenu lijeka bolesniku potrebno je koristiti injekcijski filter od 0,22 µm i neprozirne cjevčice. Potrebno je slijediti uobičajeno rukovanje štrcaljkama.

Rekonstituirana je otopina tamna. Ako se lijek odmah ne upotrijebi, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- Periodička izvješća o neškodljivosti  
Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**  
Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka TOOKAD u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) mora dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući sredstva komunikacije, distribucijske načine i bilo kakve druge aspekte programa, s nacionalnim nadležnim tijelom.

Cilj edukacijskog programa jest povećati svijest i pružiti informaciju o znakovima i simptomima određenih važnih identificiranih rizika padeliporfina, uključujući fotoosjetljivost, te informaciju o

postojećim terapijskim pristupima (uključujući VTP s lijekom TOOKAD) za liječenje vrste raka prostate, mogućim koristima, rizicima i dvojbama oko VTP terapije lijekom TOOKAD.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici gdje je TOOKAD u prometu, svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji od kojih se očekuje propisivanje i primjena lijeka TOOKAD imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Vodič za bolesnike
- Vodič za liječnike

Vodič za bolesnike o lijeku TOOKAD treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- informaciju o postojećim terapijskim pristupima (uključujući VTP s lijekom TOOKAD) za liječenje vrste raka prostate;
- informaciju o mogućim koristima, rizicima i dvojbama oko VTP terapije s lijekom TOOKAD, uključujući: dvojbe u vezi s dugotrajnom koristi primjene lijeka TOOKAD; dvojbe u vezi s dugoročnom sigurnošću lijeka TOOKAD i djelotvornosti/sigurnosti daljnjih nužnih tretmana poput radikalne prostatektomije;
- informaciju o nuspojavama i vjerojatnosti njihovog pojavljivanja, uključujući: erektilnu disfunkciju, urinarnu inkontinenciju, urinarnu retenciju/uretralnu strikturu i fotoosjetljivost, te potrebu poštivanja pravila radi zaštite od svjetlosti idućih 48 sati nakon postupka.

Vodič za liječnike o lijeku TOOKAD trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Pristupe (uključujući VTP s lijekom TOOKAD) liječenju raka prostate i moguće koristi, rizike i dvojbe oko VTP terapije lijekom TOOKAD;
  - informaciju da su podaci nakon dvije godine od TOOKAD-VTP postupka ograničeni i posljedično, podaci o dugoročnoj djelotvornosti i sigurnosti TOOKAD-VTP terapije trenutačno nisu dostupni.
  - informaciju da podaci o djelotvornosti/sigurnosti bilo kojeg sljedećeg potrebnog tretmana, kao što je radikalna prostatektomija, trenutačno nisu dostupni.
- Objašnjenje o tome što VTP terapija obuhvaća, uključujući potrebu za poštivanjem pravila radi zaštite bolesnika od svjetlosti nakon postupka idućih 48 sati zbog fotosenzibilizirajućeg učinka lijeka TOOKAD i osiguravanje primjerka upute o lijeku TOOKAD bolesniku prije provedbe VTP postupka.
- Objašnjenje koje nuspojave bolesnik može očekivati i vjerojatnost dobivanja tih nuspojava.
- Objašnjenje postupka kao i relevantnih rezultata djelotvornosti i sigurnosti lijeka TOOKAD uz pomoć jednostavnih prikaza uključenih u vodič za bolesnike.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno istražila dugoročna djelotvornost lijeka TOOKAD i njegov utjecaj na progresiju bolesti, uključujući moguć utjecaj na djelotvornost sljedeće radikalne terapije u bolesnika s rakom prostate niskog rizika, kao i kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna sigurnost lijeka TOOKAD, nositelj odobrenja treba podnijeti rezultate randomiziranog ispitivanja faze III u bolesnika s lokaliziranim rakom prostate u usporedbi s aktivnim nadzorom (7-godišnje ispitivanje praćenja uključujući ispitivanje dubinske biopsije) (PCM301 FU5).	Podnošenje konačnih rezultata ispitivanja: 31. 12. 2020.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno istražila dugoročna djelotvornost lijeka TOOKAD i njegov utjecaj na progresiju bolesti, uključujući moguć utjecaj na djelotvornost sljedeće	Podnošenje konačnih rezultata

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
radikalne terapije u bolesnika s rakom prostate niskog rizika (isključujući vrlo niskog rizika), kao i kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna sigurnost lijeka TOOKAD, nositelj odobrenja treba provesti i podnijeti rezultate dugoročnog opservacijskog ispitivanja kohorti u bolesnika s unilateralnim lokaliziranim rakom prostate niskog rizika liječenih TOOKAD-VTP terapijom (CLIN1501 PCM401).	ispitivanja: 31. 12. 2025.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

TOOKAD 183 mg prašak za otopinu za injekciju  
padeliporfin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 183 mg padeliporfina (u obliku dikalijeve soli).  
Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 9,15 mg padeliporfina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćna tvar: manitol

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenska primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1228/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

TOOKAD 183 mg prašak za otopinu za injekciju  
padeliporfin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 183 mg padeliporfina (u obliku dikalijeve soli).  
Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 9,15 mg padeliporfina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćna tvar: manitol

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenska primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1228/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

TOOKAD 366 mg prašak za otopinu za injekciju  
padeliporfin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 366 mg padeliporfina (u obliku dikalijeve soli).  
Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 9,15 mg padeliporfina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćna tvar: manitol

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenska primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1228/002

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

TOOKAD 366 mg prašak za otopinu za injekciju  
padeliporfin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 366 mg padeliporfina (u obliku dikalijeve soli).  
Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 9,15 mg padeliporfina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćna tvar: manitol

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenska primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i doseg a djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1228/002

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### TOOKAD 183 mg prašak za otopinu za injekciju TOOKAD 366 mg prašak za otopinu za injekciju padeliporfin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je TOOKAD i za što se koristi
2. Što morate znati prije primjene lijeka TOOKAD
3. Kako se TOOKAD primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako se TOOKAD čuva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je TOOKAD i za što se koristi**

TOOKAD je lijek koji sadrži padeliporfin (u obliku kalijeve soli). Upotrebljava se za liječenje odraslih muškaraca s niskorizičnim lokaliziranim rakom prostate u samo jednom režnju uporabom tehnike pod nazivom vaskularno ciljane fotodinamička terapija (engl. *Vascular-Targeted Photodynamic therapy*, VTP). Liječenje se provodi pod općom anestezijom (lijekovima koji uspavaju bolesnika kako bi izbjegao osjećaj boli i nelagode).

Šupljim iglama umeću se vlakna na pravo mjesto u prostati. Nakon ubrizgavanja, TOOKAD se aktivira laserskim svjetlom duž vlakna kojima se svjetlost cilja na rak. Aktivirani lijek zatim uzrokuje smrt stanica raka.

#### **2. Što morate znati prije primjene lijeka TOOKAD**

##### **TOOKAD se ne smije primjenjivati:**

- ako ste alergični na padeliporfin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako ste podvrgnuti postupku za liječenje benigne hipertrofije prostate, uključujući transuretralnu resekciju prostate (TURP);
- ako trenutno liječite ili ste prije liječili rak prostate;
- ako Vam je dijagnosticiran poremećaj jetre pod nazivom kolestaza;
- ako imate pogoršanje rektalne upalne bolesti crijeva;
- ako ne možete podnijeti opću anesteziju ili invazivne postupke.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

TOOKAD smije upotrebljavati samo osoblje osposobljeno za primjenu VTP terapije.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako:

- osjećate iritaciju kože ili probleme s vidom ili iritaciju oka nakon VTP terapije;
- ako imate poteškoća u postizanju ili održavanju erekcije;
- ako osjećate bilo kakvu abnormalnu bol nakon VTP terapije;
- ako ste već imali problema sa suženjem mokraćne cijevi ili protokom urina;
- ako Vam se javi nekontrolirano mokrenje nakon VTP terapije;
- ako ste bolovali od aktivne upalne bolesti crijeva ili bilo kojeg stanja koje može povećati rizik od stvaranja abnormalnih veza između rektuma i mokraćne cijevi (rekto-uretralna fistula);
- ako bolujete od poremećaja zgrušavanja krvi;
- ako imate smanjenu bubrežnu funkciju ili ste na dijeti sa ograničenim unosom kalija.

Za sada su informacije o razdoblju nakon dvije godine od VTP terapije ograničene i stoga, u ovom trenutku, podaci o dugotrajnoj koristi liječenja TOOKAD-VTP terapijom nisu dostupni.

Ako Vam je potrebno daljnje liječenje, u ovom trenutku postoje ograničene informacije o tome utječe li TOOKAD-VTP terapija na djelotvornost i sigurnost ostalih oblika liječenja (poput operacije uklanjanja prostate ili zračenja).

### Fotoosjetljivost

Jaka svjetlost može uzrokovati reakcije na koži i nelagodu u oku dok se TOOKAD nalazi u krvotoku.

Tijekom 48 sati nakon postupka potrebno je izbjegavati izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti (uključujući kroz prozore) i svim jakim svjetlosnim izvorima, vanjskim i unutarnjim. To uključuje solarije, svijetle računalne zaslone (vidjeti mjere opreza u nastavku) i svjetla za pregled u sklopu medicinske opreme.

### **Zaštitne kreme za sunčanje ne štite od određenog tipa svjetlosti (oko infracrvenog spektra) koja može izazvati probleme nakon postupka.**

Ako osjetite nelagodu na koži ili u očima za vrijeme boravka u bolnici, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru tako da smanje razinu osvjtljenja i zaštite Vas od umjetnog i prirodnog svjetla.

#### *Prvih 12 sati nakon VTP terapije*

Nakon postupka treba nositi zaštitne naočale i ostati pod liječničkim nadzorom najmanje 6 sati u prostoriji s prigušenim svjetlom.

Vaš liječnički tim odlučuje o tome hoćete li napustiti bolnicu uvečer nakon tretmana. Možda ćete morati ostati u bolnici preko noći ako se niste u potpunosti oporavili od opće anestezije i ako to Vaše stanje zahtijeva.

Morate ostati pod prigušenim svjetlom i ne izlagati kožu i oči danjem svjetlu. Smiju se upotrebljavati samo žarulje sa žarnom niti snage od najviše 60 vata (za žarulje sa žarnom niti) ili 6 vati (za LED žarulje), ili 12 vati (za fluorescentnu niskoenergetsku rasvjetu). Dopušteno je gledati televizor s udaljenosti od 2 metra i nakon 6 sati poslije postupka upotrebljavati elektroničke uređaje poput pametnog mobitela, tableta i računala. U slučaju izlaska na danje svjetlo nužno je nositi zaštitnu odjeću i sunčane naočale visoke zaštite kako bi se koža i oči zaštitili.

#### *12 – 48 sati nakon VTP terapije*

Dopušten je izlazak na danju svjetlost, ali samo u zasjenjena područja ili kad je oblačno. Potrebno je nositi tamnu odjeću i paziti na izlaganje ruku i lica suncu.

Nakon 48 sati od postupka možete se vratiti uobičajenim aktivnostima i izložiti izravnoj sunčevoj svjetlosti.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici s fotoosjetljivim stanjima poput porfirije ili bolesnici koji u povijesti bolesti imaju osjetljivost na sunčevu svjetlost ili fotodermatitis nisu primili lijek TOOKAD. Ipak, kratko djelovanje lijeka TOOKAD znači da se očekuje niži rizik pojačane fototoksičnosti pod uvjetom da bolesnici strogo slijede mjere opreza vezane uz izlaganje svjetlosti.

U bolesnika koji su primili intraokularnu anti-VEGF terapiju (lijekovi za sprječavanje rasta novih krvnih žila) može postojati dodatni rizik fotoosjetljivosti očiju. Ako ste ranije primili anti-VEGF terapiju, trebate posebno zaštititi oči od svjetlosti tijekom 48 sati od injiciranja lijeka TOOKAD. Ne preporučuje se istodobna primjena sistemskih VEGF inhibitora s lijekom TOOKAD.

Pogledajte dio „Drugi lijekovi i TOOKAD” u vezi s fotosenzibilizirajućim lijekovima.

#### Poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije

Određene poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije moguće su ubrzo nakon postupka i mogu trajati više od 6 mjeseci.

#### Rizik od oštećenja u blizini žlijezde prostate

Budući da se vlakna koja pronose svjetlost moraju umetnuti tako da se izloži čitav režanj žlijezde prostate, može doći do nekih oštećenja izvan prostate. Obično se radi samo o masnom tkivu oko prostate, što nije važno, ali mogu se oštetiti organi u blizini poput mjehura i rektuma. To se obično izbjegne pažljivim planiranjem, ali ako se ipak dogodi, postoji rizik od stvaranja abnormalnog spoja između rektuma i mjehura ili kože. To je vrlo rijetko.

#### Poteškoće u vezi s mokraćnom cijevi

Ako u povijesti bolesti imate suženje mokraćne cijevi ili probleme s protokom mokraće, liječenje može povećati rizik od slabog protoka i zadržavanja mokraće.

#### Urinarna inkontinencija

Uočena je kratkotrajna urinarna inkontinencija (nevoljno istjecanje mokraće) koja može nastati zbog infekcije mokraćnog sustava ili zbog neizdržive potrebe za mokrenjem izazvane iritacijom mokraćne cijevi tijekom postupka. Stanje se poboljša samo od sebe ili uz liječenje infekcije.

#### Aktivna upalna bolest crijeva

Ako ste bolovali od aktivne upalne bolesti crijeva ili bilo kojeg stanja koje može povećati rizik od stvaranja abnormalnih veza između rektuma (završnog dijela crijeva) i mokraćne cijevi (rektouretralna fistula), liječenje se vrši isključivo nakon pažljive procjene.

#### Abnormalno zgrušavanje

Bolesnici s poremećajem zgrušavanja krvi mogu imati pretjerano krvarenje zbog ubadanja igala u svrhu smještanja vlakana koja vode lasersku svjetlost. To također može uzrokovati pojavu modrica, krvi u urinu i/ili lokalizirane boli. Ne očekuje se da će abnormalno zgrušavanje utjecati na djelotvornost liječenja; ipak, preporučuje se prestanak uzimanja lijekova koji utječu na zgrušavanje krvi prije i odmah nakon VTP terapije.

Pogledajte i dio „Drugi lijekovi i TOOKAD” za učinak antikoagulansa i antitrombocitnih lijekova.

#### Bolesnici na dijeti s ograničenim unosom kalija

Ovaj lijek sadrži kalij. Općenito, doza lijeka TOOKAD sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija, tj. zanemarive količine kalija. Ipak, bolesnici tjelesne težine veće od 115 kg primit će više od 1 mmol kalija. To treba uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili bolesnika na dijeti s ograničenim unosom kalija u kojih se porast kalija u serumu smatra štetnim.

#### **Djeca i adolescenti**

Lijek se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

#### **Drugi lijekovi i TOOKAD**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se dobivaju bez recepta. Neki lijekovi (posebno fotosenzibilizirajući lijekovi ili lijekovi koji djeluju na zgrušavanje krvi) mogu biti u interakciji s

lijekom TOOKAD i treba prestati s njihovom primjenom prije uporabe lijeka TOOKAD. Od Vas se može tražiti da ne uzimate određene lijekove nekoliko dana nakon VTP terapije. Liječnik će Vas savjetovati koji se lijekovi mogu nadomjestiti drugima i kad se ponovno može započeti s njihovim uzimanjem nakon VTP terapije.

Za sljedeće vrste lijekova liječnik će Vam možda savjetovati da ih privremeno prekinete uzimati:

Lijekovi s mogućim fotosenzibilizirajućim učinkom:

- neki antibiotici za liječenje infekcije (tetraciklini, sulfonamidi, kinoloni);
- neki lijekovi za liječenje psihijatrijskih stanja (fenotiazini);
- neki lijekovi za liječenje dijabetesa tipa 2 (hipoglikemijski sulfonamidi);
- neki lijekovi za visoki krvni tlak, oticanje, zatajenje srca ili zatajenje bubrega (tiazidski diuretici);
- lijek za liječenje gljivičnih infekcija (grizeofulvin);
- lijek za liječenje nepravilnog srčanog ritma (amiodaron).

Te lijekove treba prestati uzimati najmanje 10 dana prije postupka liječenja lijekom TOOKAD i najmanje 3 dana nakon postupka ili ih treba zamijeniti drugim lijekovima bez fotosenzibilizirajućih svojstava. Ako nije moguće prestati uzimati fotosenzibilizirajuće lijekove (poput amiodarona), može doći do pojačane osjetljivosti i tada može biti potrebno zaštititi se od izlaganja izravnom svjetlu dulje vremena.

Antikoagulansi (lijekovi koji sprječavaju zgrušavanje krvi)

Ovi lijekovi (npr. acenokumarol, varfarin) trebaju se prestati uzimati barem 10 dana prije VTP terapije s lijekom TOOKAD.

Antitrombocitni lijekovi (lijekovi koji smanjuju nakupljanje (lijepljenje) trombocita u krvi i smanjuju zgrušavanje)

Te lijekove (npr. acetilsalicilatnu kiselinu) treba prestati uzimati najmanje 10 dana prije VTP terapije lijekom TOOKAD i ponovno ih nastaviti uzimati barem 3 dana nakon terapije.

Drugi lijekovi koji mogu biti u interakciji s lijekom TOOKAD

Uporaba lijekova poput repaglinida, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, bosentana, gliburida treba se izbjegavati na dan primjene lijeka TOOKAD i najmanje 24 sata nakon primjene.

**Kontracepcija**

Vi ili Vaša partnerica ili oboje morate upotrebljavati učinkovit oblik kontracepcije kako bi se spriječilo začecje tijekom 90 dana od dana VTP terapije. Savjetujte se s liječnikom o načinima kontracepcije i trajanju zaštite. Ako vaša partnerica zatrudni unutar tri mjeseca od Vašeg liječenja, morate odmah javiti svome liječniku.

**Trudnoća i dojenje**

TOOKAD se ne upotrebljava za liječenje žena.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

TOOKAD ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, budući da postupak uključuje opću anesteziju, ne smiju se izvoditi složene radnje poput upravljanja vozilom ili rada sa strojevima do 24 sata nakon primitka opće anestezije.

**3. Kako se TOOKAD primjenjuje**

Uporaba lijeka TOOKAD ograničena je isključivo na bolničku primjenu. Smije ga upotrebljavati samo osoblje osposobljeno za primjenu VTP terapije.

## **Doza**

Preporučena doza lijeka TOOKAD je jedna doza od 3,66 mg po kilogramu tjelesne težine, injicirano u venu. Injiciranje traje 10 minuta.

Za upute zdravstvenim radnicima o rekonstituciji lijeka TOOKAD prije injiciranja vidjeti dio „Rekonstitucija TOOKAD praška za otopinu za injekciju”.

Liječi se samo režanj zahvaćen rakom. Ne preporučuju se dodatne VTP terapije prostate.

## **VTP terapija**

Dan prije i na početku VTP terapije obavlja se rektalna priprema kako bi se rektum očistio. Liječnik može propisati antibiotike za sprječavanje infekcije i alfa blokatore (lijekove za sprječavanje poteškoća pri mokrenju). Prije VTP terapije dobit ćete opću anesteziju kako bi Vas se uspavalo. Vlakna koja pronose lasersku svjetlost umeću se u prostatu uporabom šupljih igala. Odmah nakon injiciranja TOOKAD se aktivira svjetlošću koja dolazi kroz vlakna iz spojenog laserskog uređaja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz to, umetanje igala u prostatu i umetanje urinarnog katetera tijekom postupka mogu biti povezani s daljnjim nuspojavama.

Primjenom VTP terapije i lijeka TOOKAD može doći do nuspojave.

Primjetite li bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, **odmah se javite liječniku:**

- urinarna retencija (nemogućnost ispuštanja urina). Nekoliko dana nakon VTP terapije neki bolesnici mogu imati poteškoće pri mokrenju (slab mlaz zbog suženja mokraćne cijevi) ili nemogućnost mokrenja. To može zahtijevati umetanje katetera u mjehur kroz penis, koji će ostati nekoliko dana ili tjedana kako bi se odvodio urin.
- nakon postupka može doći do vrućice, boli i oticanja područja operacije. To mogu biti znakovi infekcije mokraćnog sustava, prostate ili spolnog sustava. U tom slučaju trebate se javiti liječniku zbog moguće potrebe za daljnjim pretragama krvi ili urina i liječenja antibioticima. Te se infekcije obično jednostavno liječe.

Uz navedene nuspojave, mogu se pojaviti još neke.

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Problemi ili bol pri mokrenju (uključujući bol ili nelagodu pri mokrenju, bol u mjehuru, nezadrživu potrebu za mokrenjem, češćim ili noćnim mokrenjem; nevoljno istjecanje mokraće),
- seksualni problemi (uključujući poteškoće pri uspostavljanju ili održavanju erekcije, nemogućnost ejakulacije, slabljenje libida ili bolan snošaj),
- krv u mokraći (hematurija),
- perinealna ozljeda uključujući modrice na koži, modrice u području uboda u prostatu, bol i pojačana osjetljivost,
- bol i nelagoda u spolnim organima (upala testisa ili epididimisa, bol uzrokovana upalom ili fibrozom prostate).

**Česte nuspojave** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- Anorektalna nelagoda (nelagoda u području anusa i neposredno unutar anusa), hemoroidi, proktalgija (bol u području anusa),
- problemi s crijevima (uključujući proljev ili povremeno ispuštanje stolice),
- općenita bol i bol u mišićima i kostima (bol u mišićima/kostima, bol na završecima udova, bol u leđima ili krvarenje u zglobovima),
- hematospermija (prisutnost krvi u ejakulatu),

- visok krvni tlak,
- povišeni lipidi u krvi, povišena laktat-dehidrogenaza, povišene bijele krvne stanice, povišena kreatin-fosfokinaza, snižena razina kalija, povišen antigen specifičan za prostatu (PSA),
- kožna reakcija, eritem (crvenilo), osip, suhoća, svrbež, depigmentacija,
- odstupanje u krvnim nalazima vezano uz zgrušavanje,
- nelagoda u području trbuha,
- umor.

**Manje česte nuspojave** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- Omaglica, pad,
- glavobolja,
- poremećaj osjetila, mravinjanje (osjećaj žmaraca na koži ili pod njom),
- nadražaj oka, fotofobija (nepodnošenje svjetlosti),
- dispneja pri naprezanju (nedostatak zraka tijekom ili nakon vježbanja),
- poremećaj raspoloženja,
- smanjenje tjelesne mase.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako se TOOKAD čuva**

Nećete morati čuvati ovaj lijek. Za čuvanje ovog lijeka su odgovorni specijalisti.

Informacija u nastavku namijenjena je samo specijalistu.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što TOOKAD sadrži**

- Djelatna tvar je padeliporfin.  
Jedna bočica lijeka TOOKAD 183 mg sadrži 183 mg padeliporfina (u obliku kalijeve soli).  
Jedna bočica lijeka TOOKAD 366 mg sadrži 366 mg padeliporfina (u obliku kalijeve soli).  
Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 9,15 mg padeliporfina.
- Drugi sastojak je manitol.

### **Kako TOOKAD izgleda i sadržaj pakiranja**

TOOKAD je tamni prašak.



Jedna kutija lijeka TOOKAD 183 mg prašak za otopinu za injekciju sadrži smeđu staklenu bočicu s plavim zatvaračem.

Jedna kutija lijeka TOOKAD 366 mg prašak za otopinu za injekciju sadrži smeđu staklenu bočicu s bijelim zatvaračem.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje u promet**

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

### **Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>.**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

### **Rekonstitucija TOOKAD praška za otopinu za injekciju**

Otopina se mora pripremati u okruženju prigušenog svjetla zbog fotosenzibilizirajućih svojstava lijeka.

1. Rekonstituirajte otopinu dodavanjem:
  - za TOOKAD 183 mg: **20 ml** 5 %-tne otopine glukoze u bočicu s praškom;
  - za TOOKAD 366 mg: **40 ml** 5 %-tne otopine glukoze u bočicu s praškom
2. Nježno kružiti bočicom 2 minute kako bi se prašak otopio. Konačna koncentracija otopine iznosi 9,15 mg/ml.
3. Bočicu je potrebno ostaviti da miruje u uspravnom položaju 3 minute bez daljnjeg mućkanja pomicanja.
4. Prebacite sadržaj bočice u neprozirnu štrcaljku.
5. Ostavite neprozirnu štrcaljku u uspravnom položaju 3 minute dok pjena ne nestane.
6. Stavite injekcijski filter od 0,22 µm na štrcaljku.
7. Spojite neprozirnu cijev na filter.

Rekonstituirana otopina za infuziju je tamna.

### **Osvjetljavanje za fotoaktivaciju lijeka TOOKAD**

TOOKAD se odmah nakon ubrizgavanja lokalno aktivira laserskom svjetlošću od 753 nm putem intersticijalnih optičkih vlakana iz laserskog uređaja pri snazi vlakana od 150 mW/cm, uz dostavljanje energije od 200 J/cm tijekom 22 minute i 15 sekundi.

U početku postupka potrebno je uporabom terapijskog vodiča u obliku programske podrške izvršiti planiranje smještanja optičkih vlakana. Tijekom postupka optička vlakna odabiru se i smještau transperinealno u prostatu uz kontrolu ultrazvukom kako bi se postigao indeks gustoće svjetlosti (LDI)  $\geq 1$  u ciljanom tkivu.

### **Uvjeti čuvanja**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije s 5 %-tnom otopinom glukoze u svojoj bočici, kemijska i fizikalna stabilnost lijeka TOOKAD dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi od 15 °C – 25 °C i na 5 °C ± 3 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.