

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TOOKAD 183 mg milteliai injekciniam tirpalui
TOOKAD 366 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

TOOKAD 183 mg milteliai injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone yra 183 mg padeliporfino (diklio druskos pavidalu).

TOOKAD 366 mg milteliai injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone yra 366 mg padeliporfino (diklio druskos pavidalu).

Viename paruošto tirpalo mililitre yra 9,15 mg padeliporfino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.
Milteliai yra tamsios spalvos liofilizatas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

TOOKAD kaip monoterapija skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydyta, vienuose, mažos rizikos prostatos adenokarcinoma, kurių tikėtina gyvenimo trukmė yra ≥ 10 metų ir:

- kuriems diagnozuota T1c arba T2a klinikinės stadijos liga;
- kurių biopsijos vertinimo pagal Gleasono indeksą suma (GS), taikant didelės raiškos biopsijos tyrimo metodus, yra ≤ 6 ;
- kurių kraujyje prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekis ≤ 10 ng/ml;
- kuriems nustatyti 3 teigiami biopsijos dėl vėžio stulpeliai (angl. *positive cancer cores*), kai bent viename stulpelyje vėžio apimto stulpelio ilgis buvo daugiausia 5 mm, arba kuriems nustatyti 1–2 teigiami biopsijos dėl vėžio stulpeliai su ≥ 50 proc. vėžio išplitimu (angl. *cancer involvement*) bent viename stulpelyje, arba kuriems PSA tankis yra $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

TOOKAD skiriamas tik lignoninėje. Šį vaistinį preparatą turėtų skirti tik darbuotojai, išmokyti atlikti kraujagyslių tikslinės fotodinaminės terapijos (angl. *Vascular-Targeted Photodynamic therapy*, VTP) procedūrą.

Dozavimas

Rekomenduojamas TOOKAD dozavimas – viena vienkartinė 3,66 mg/kg padeliporfino dozė.

TOOKAD sušvirksčiamas atliekant židininę (angl. *focal*) VTP procedūrą. VTP procedūra atliekama taikant bendrinę nejautrą po rektalinio paruošimo. Gydytojas savo nuožiūra gali pacientui profilaktiškai skirti antibiotikų ir alfa blokatorių. Pakartotinai skirti procedūrą tai pačiai prostatos skilčiai arba vieną procedūrą po kitos skirti vienai ir kitai prostatos skiltims nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų veikla

Duomenų apie vaisto skyrimą pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, nėra. Manoma, kad pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi, organizme turėtų susidaryti didesnė padeliporfino ekspozicija ir (arba) ši medžiaga turėtų ilgiau nepasišalinti iš jų organizmo. Negalima pateikti jokių konkrečių rekomendacijų dėl dozavimo. Gydant pacientus, kuriems yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų, TOOKAD reikėtų skirti atsargiai.

TOOKAD negalima vartoti pacientams, kuriems diagnozuota cholestazė (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Per inkstus išsiskiria labai nedaug TOOKAD, todėl pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, jo dozės nereikia koreguoti.

Šiame vaistiniame preparate yra kalio. Į tai reikėtų atsižvelgti (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Šiai populiacijai specifiškai koreguoti vaisto dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

TOOKAD nėra skirtas vaikų populiacijai mažos rizikos lokalizuoto prostatos vėžio indikacijai.

Vartojimo metodas

TOOKAD skirtas leisti į veną. TOOKAD paruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Prostatos apšvietimas siekiant aktyvinti TOOKAD šviesa

Tirpalas suleidžiamas į veną per 10 minučių. Tada prostata nedelsiant per intersticinius optinius pluoštus, naudojant 150 mW/cm pluošto intensyvumo ir 200 J/cm galios lazerį, 22 minutes 15 sekundžių apšviečiama 753 nm bangos ilgio lazerio šviesa.

Optinio pluošto padėtį reikėtų nustatyti procedūros pradžioje, naudojantis gydymo vadovo programine įranga. Procedūros metu optinių pluoštų skaičius ir ilgis pasirenkami atsižvelgiant į prostatos formą ir dydį ir optiniai pluoštai, vadovaujantis ultragarsinio vaizdinimo duomenimis, per tarpvietę nukreipiami į priešinę liauką, kad šviesos tankio indeksas (angl. *Light Density Index*, LDI) tiksliniame audinyje būtų ≥ 1 . Procedūros negalima atlikti, jeigu negalima pasiekti ≥ 1 LDI (žr. 5.1 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;

anksčiau atliktos su prostata susijusios intervencinės procedūros, kurių metu galėjo būti pažeistas vidinis šlaplės sutraukiamasis raumuo, įskaitant per šlaplę atliekamą prostatos rezekciją dėl gerybinės prostatos hipertrofijos;

šiuo metu skiriamas ar anksčiau skirtas prostatos vėžio gydymas;

pacientai, kuriems diagnozuota cholestazė;

šiuo metu paūmėjusi tiesiosios žarnos dalies uždegiminė žarnyno liga (žr. 4.4 skyrių);

bet koks sveikatos sutrikimas, dėl kurio negalima taikyti bendrinės nejaunos arba atlikti invazinių procedūrų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Naviko lokalizavimas

Prieš pradėdant gydymą, naudojant didelės raiškos biopsijos metodus ir remiantis dabartine geriausia patirtimi, pvz., atliekant daugiaparametrinį magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) arba modelių grindžiamą biopsijos procedūrą, būtina tiksliai nustatyti naviko buvimo vietą ir patvirtinti, kad jis yra tik vienoje priešinės liaukos pusėje.

Klinikinių tyrimų metu vienu metu skiriant gydymą abiejose prostatos skiltyse, gydymo rezultatai buvo prasčiau, todėl toks gydymas neturėtų būti skiriamas.

Pakartotinis tos pačios prostatos skilties gydymas skirtas arba viena po kitos abiejose prostatos skiltyse šios procedūros atliktos nepakankamam pacientų skaičiui, kad pagal jų duomenis būtų galima įvertinti antros VTP procedūros su TOOKAD veiksmingumą ir saugumą.

Tolesnis stebėjimas atlikus VTP procedūrą su TOOKAD

Praėjus daugiau kaip 2 metams po gydymo TOOKAD atliktų biopsijų duomenų nėra daug, todėl ilgalaikis šio vaistinio preparato veiksmingumas nebuvo įvertintas. Atliekant kontrolinę gydytos prostatos skilties biopsiją po 12 ir 24 mėnesių, nustatyta likutinių navikų, paprastai audiniuose, esančiuose už gydyto ploto ribų, bet kartais ir nekrozės plote.

Duomenų apie ilgalaikius gydymo rezultatus ir galimas lokalizuoto randėjimo po gydymo TOOKAD pasekmes progresuojant ligai yra nedaug.

Šiuo metu įrodyta, kas VTP procedūra su TOOKAD atitolina radikalią terapiją poreikį ir leidžia kurį laiką išvengti jos toksinio poveikio. Siekiant nustatyti, ar VTP procedūra su TOOKAD padės išgydyti tam tikrą pacientų dalį, juos reikės stebėti ilgesnį laiką po gydymo.

Po VTP procedūros su TOOKAD pacientai turėtų būti apžiūrimi, pirštu apčiuopiant prostatą per tiesiąją žarną, ir turėtų būti tikrinamas PSA kiekis jų kraujo serume, taip pat vertinama PSA kiekio dinamika (laikas, per kurį PSA kiekis padvigubėja, ir PSA kiekio kitimo greitis). Siekiant įvertinti PSA kiekio dinamiką (laiką, per kurį PSA kiekis padvigubėja, ir PSA kiekio kitimo greitį), PSA kiekis pirmus 2 metus po VTP procedūros turėtų būti tiriama kas 3 mėnesius, vėliau – kas 6 mėnesius. Apčiuopiamą apžiūrą per tiesiąją žarną rekomenduojama atlikti bent kartą per metus, o esant klinikinėms indikacijoms – dažniau. Įprastinę biopsiją rekomenduojama atlikti praėjus 2–4 ir 7 metams po VTP procedūros, papildomas biopsijas atliekant atsižvelgiant į klinikinio ir (arba) PSA kiekio vertinimo rezultatus. Kad būtų paprasčiau priimti sprendimą, galima atlikti daugiaparametrinį MRT, tačiau juo kol kas negalima pakeisti biopsijos. Teigiamo biopsijos rezultato atveju pacientams, viršijusiems mažos rizikos ligos slenkstinę ribą (t. y. kurių GS>6, kuriems nustatyti >3 teigiami stulpeliai arba bent vieno stulpelio ilgis >5 mm), reikėtų rekomenduoti radikalią terapiją.

Radikali terapija po VTP procedūros

Paskesnės radikalią terapiją (chirurginės operacijos arba spindulinės terapijos) saugumas ir veiksmingumas nėra aiškūs. Informacijos, susijusios su radikalią prostatektomijos po VTP procedūros su TOOKAD saugumu ir veiksmingumu, nėra daug. Atlikus kelias chirurgines operacijas, pranešta apie T3 stadijos navikų, teigiamų jų kraštų ir impotencijos atvejus. Per 24 mėnesių laikotarpį, kuriuo buvo atliekamas pagrindinis europinis III fazės tyrimas, radikali spindulinė terapija po VTP procedūros su TOOKAD nebuvo skirta nė vienam pacientui.

Jautrumas šviesai

Dėl poveikio lazerio šviesa VTP procedūros su TOOKAD metu pacientams yra odos ir akių jautrumo šviesai pasireiškimo pavojus.

Svarbu, kad visi pacientai 48 valandas po procedūros laikytųsi toliau nurodytų atsargumo priemonių, kad žalingo poveikio odai ir akims rizika būtų kuo mažesnė.

Pacientai turėtų vengti tiesioginių saulės spindulių (įskaitant per langus patenkančią šviesą) ir visų ryškios šviesos šaltinių tiek uždarose patalpose, tiek lauke. Tokiems šviesos šaltiniams priskiriami soliariumai, ryškią šviesą skleidžiantys kompiuterių monitoriai ir medicininei apžiūrai skirtos lempos, kaip antai oftalmoskopai, otoskopai ir endoskopinė įranga; jų reikėtų vengti 48 valandas po VTP procedūros.

Apsauginiai kremi nuo saulės neapsaugo nuo artimosios srities infraraudonųjų spindulių, todėl jie neužtikrina tinkamos apsaugos.

Jeigu hospitalizacijos laikotarpiu pacientas skundžiasi su oda ar akimis susijusiu diskomfortu, sumažinkite apšvietimą ir pasirūpinkite, kad pacientas būtų apsaugotas nuo dirbtinės ir natūralios šviesos.

Pirmosios 12 valandų po VTP procedūros

Pacientas turėtų dėvėti apsauginius akinius ir gydytojai jį turėtų stebėti bent 6 valandas patalpoje, kurioje pritemdyta šviesa.

Gydytojo nuožiūra, pacientą galima išleisti į namus tos pačios dienos vakare.

Pacientas privalo būti pritemdytoje aplinkoje, kad ant odos ir į akis nepatektų tiesioginės saulės šviesos. Pacientams galima naudoti tik ne galingesnes kaip 60 vatų kaitrines lemputes arba lygiaverčio galingumo lempas (t. y. 6 vatų LED lemputes, 12 vatų taupiąsias fluorescencines lemputes).

Pacientai gali žiūrėti televizorių 2 metrų atstumu, o praėjus 6 valandoms, gali naudotis tokiais elektroniniais prietaisais, kaip išmanusis telefonas, planšetė ir kompiuteris. Jeigu pacientui būtina išeiti į lauką šviesiu paros metu, jis turėtų dėvėti apsauginius drabužius ir aukšto apsaugos lygio apsauginius akinius, kad jo oda ir akys būtų apsaugotos.

Praėjus 12–48 valandoms po VTP procedūros

Pacientas gali būti lauke šviesiu paros metu, bet tik šešėlyje arba apsiniaukus. Jis turėtų dėvėti tamsius drabužius ir saugotis, kad saulės spindulių nepatektų ant plaštakų ir veido.

Praėjus 48 valandoms po procedūros, pacientas vėl gali imtis savo įprastos veiklos ir gali toleruoti tiesioginę saulės šviesą.

Atliekant klinikinius tyrimus, gydymas TOOKAD nebuvo skirtas nė vienam pacientui, kuriam diagnozuotas jautrumo šviesai sukiamas dermatitas, taip pat tokios odos ligos kaip porfiriya arba praeityje buvo nustatytas jautrumas saulės šviesai. Tačiau trumpa TOOKAD veikimo trukmė reiškia, kad, jeigu pacientai griežtai laikysis nuo šviesos apsaugančių atsargumo priemonių, padidėjusio fototoksiškumo rizika turėtų būti nedidelė.

Pacientams, kuriems skirtas gydymas į akis švirkščiamais kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) slopinančiais vaistais, gali būti didesnė akių jautrumo šviesai rizika. Pacientai, kuriems anksčiau skirtas gydymas KEAF inhibitoriais, turėtų ypač gerai apsaugoti savo akis nuo šviesos 48 valandas po TOOKAD injekcijos. Skiriant gydymą TOOKAD, nerekomenduojama tuo pat metu vartoti sisteminio poveikio KEAF inhibitorių.

Informacija apie sąveiką su jautrumą šviesai sukeliančiais vaistinėmis preparatais pateikta 4.5 skyriuje.

Erekcijos funkcijos sutrikimas

Net ir neatlikus radikalių prostatektomijos, gali sutrikti paciento erekcijos funkcija.

Po procedūros erekcijos funkcija gali šiek tiek sutrikti ir ji gali neatsistatyti ilgiau nei 6 mėnesius (žr. 4.8 skyrių).

Prostatą supančių audinių nekrozė

Pacientui gali pasireikšti prostatą supančio riebalinio audinio nekrozė, nesukeldama jokių klinikinių simptomų.

Nustatyta atvejų, kai neteisingai kalibravus lazerį arba netinkamai nukreipus šviesos pluoštus, pacientams išsivystė stipri prostatą supančių audinių nekrozė (žr. 4.8 skyrių). Taigi, pacientams gali kilti šalia esančių struktūrų, kaip antai šlapimo pūslės ir (arba) tiesiosios žarnos, pažeidimo ir tiesiosios žarnos ir šlaplės fistulių arba išorinių fistulių susiformavimo pavojus. Dėl netinkamai nukreipto optinio pluošto vienam pacientui susiformavo šlapimtakio fistulė.

Siekiant sumažinti kliniškai reikšmingos prostatą supančių audinių nekrozės riziką, įranga turėtų būti atidžiai kalibruojama ir naudojama naudojantis gydymo vadovo programine įranga.

Šlapimo susilaikymas ir (arba) šlaplės susiaurėjimas

Pacientams, kuriems praeityje buvo diagnozuotas šlaplės susiaurėjimas arba sutrikęs šlapimo ištekėjimas, po VTP procedūros su TOOKAD gali kilti didesnė susilpnėjusios šlapimo srovės ir šlapimo susilaikymo rizika. Tuoj po procedūros pasireiškiantis šlapimo susilaikymas siejamas su laikina prostatos edema ir paprastai tokiais atvejais pakakdavo tik trumpalaikės pakartotinės kateterizacijos.

Praėjus keliems mėnesiams po procedūros, dėl šlaplės susiaurėjimo susilpnėjo šlapimo srovė. Atsižvelgiant į stenozės lokalizaciją, galima teigti, kad tam tikrais atvejais stenozę varpos stromenyje sukėlė šlaplės kateterizacija. Kitais atvejais šlaplės stenozė galėjo būti vėlyva VTP procedūros su TOOKAD sukeltos nekrozės pasekmė.

Nors pacientai, kuriems jau buvo diagnozuota stenozė, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus, po VTP procedūros su TOOKAD tokiems pacientams gali išsivystyti sunkesnė stenozė.

Šlapimo nelaikymas

Sutraukiamojo raumens pažeidimo riziką galima sumažinti atidžiai nustatant optinio pluošto padėtį naudojantis gydymo vadovo programine įranga. Sunkios formos ilgalaikis šlapimo nelaikymas buvo nustatytas pacientui, kuriam anksčiau buvo atlikta transuretrinė prostatektomija (TURP). Nuspręsta, kad šis reiškinys susijęs ne su netinkamai atlikta VTP procedūra, o su ankstesniu transuretrinės prostatektomijos sukeltu vidinio šlaplės sutraukiamojo raumens pažeidimu. VTP procedūros su TOOKAD negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau buvo atliktos su prostata susijusios intervencinės procedūros, kurių metu galėjo būti pažeistas vidinis šlaplės sutraukiamasis raumuo, įskaitant per šlaplę atliekamą prostatos rezekciją (TURP) dėl gerybinės prostatos hipertrofijos (žr. 4.3 skyrių).

Uždegiminė žarnyno liga

Pacientams, kuriems praeityje diagnozuota aktyvi tiesiosios žarnos dalies uždegiminė žarnyno liga arba sveikatos sutrikimas, dėl kurio gali padidėti tiesiosios žarnos ir šlaplės fistulės susiformavimo rizika, VTP procedūrą su TOOKAD galima skirti tik atlikus išsamų klinikinį vertinimą.

Vaisto vartojimas pacientams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs

Įvedus adatas, kurių reikia tinkamai nukreipti šviesos pluoštus, pacientai, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs, gali pradėti stipriai kraujuoti. Dėl to taip pat gali susiformuoti kraujosruvos, pasireikšti hematurija ir (arba) lokalizuotas skausmas. Manoma, kad sulėtėjęs krešėjimas neturėtų sumažinti gydymo VTP procedūra su TOOKAD veiksmingumo, vis dėlto rekomenduojama prieš atliekant VTP procedūrą ir artimiausiu laikotarpiu po šios procedūros nevartoti vaistų, turinčių įtakos kraujo krešėjimui.

Vaisto vartojimas pacientams, kurie privalo kontroliuoti kalio kiekį savo maiste

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra kalio ir apskritai vienoje jo dozėje (3,66 mg/kg) kalio yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau gydant daugiau nei 115 kg sveriančius pacientus, šis kiekis bus viršytas. Į tai reikėtų atsižvelgti gydant pacientus, kurių inkstų veikla

sutrikusi, ir pacientus, kurie privalo kontroliuoti kalio kiekį savo maiste, kadangi padidėjęs kalio kiekis jų kraujo serume būtų žalingas (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

OATP1B1 ir OATP1B3 nešikliai

Remiantis tyrimais *in vitro*, manoma, kad terapinės TOOKAD koncentracijos neturėtų slopinti citochromo P450 fermentų, bet gali slopinti OATP1B1 ir OATP1B3 nešiklius (žr. 5.2 skyrių).

Sąveikos masto klinikinių tyrimų neatlikta, bet negalima atmesti laikino kartu vartojamų OATP1B1 ir OATP1B3 substratų koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo galimybes. TOOKAD infuzijos dieną ir bent 24 valandas po šio vaistinio preparato suleidimo reikėtų vengti vartoti vaistinius preparatus, kurie yra OATP1B1 arba OATP1B3 substratai (repaglinidą, atorvastatiną, pitavastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną, simvastatiną, bozentaną, gliburidą) ir kurių sukeltų nuo koncentracijos priklausomų sunkių nepageidaujamų reiškinių buvo nustatyta. Kartu šiuos vaistinius preparatus reikėtų skirti atsargiai ir rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę.

Jautrumą šviesai sukeliančys vaistai

Vaistinių preparatų, kurie gali sukelti jautrumą šviesai (kaip antai tetraciklinų, sulfonamidų, chinolonų, fenotiazinų, gliukozės kiekį mažinančių vaistų su sulfonilkarbamiu, tiazidų grupės diuretikų, grizeofulvino arba amjodarono), vartojimą reikėtų nutraukti likus bent 10 dienų iki procedūros su TOOKAD ir nevertoti jų bent 3 dienas po šios procedūros arba juos reikėtų pakeisti kitais vaistais, kurie nesukelia jautrumo šviesai. Jeigu nutraukti jautrumą šviesai sukeliančio vaistinio preparato (kaip antai amjodarono) vartojimo neįmanoma, pacientą reikėtų informuoti, kad jam gali pasireikšti padidėjęs jautrumas saulės šviesai ir gali tekti ilgesnį laiką saugotis tiesioginių saulės spindulių (žr. 4.2 skyrių).

Antikoagulantai ir trombocitų agregaciją slopinantys vaistai

Krešėjimą ir trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų (pvz., acetilsalicilo rūgšties) vartojimą reikėtų nutraukti likus bent 10 dienų iki procedūros su TOOKAD. Vaistinių preparatų, kurie stabdo arba slopina trombocitų agregaciją, nereikėtų pradėti vartoti bent 3 dienas po procedūros.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija

Jeigu pacientas turi lytinių santykių su pastoti galinčia moterimi, jis ir (arba) jo partnerė turėtų naudoti veiksmingas apsaugas nuo nėštumo priemonės, kad ji negalėtų pastoti 90 dienų po VTP procedūros.

Nėštumas ir žindymas

TOOKAD nėra skirtas moterims gydyti.

Vaisingumas

Padeliporfino toksinio poveikio reprodukcijai ir poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Tačiau atliekant tyrimus su gyvūnais, stebėti visi spermatogenezės etapai. Taip pat vienam patinui, kuriam buvo suleista didelė vaistinio preparato dozė, nustatyta labai nestipri sėklinio maišelio epitelio degeneracija su vakuolizacija. Nuspręsta, kad visi šie pokyčiai buvo atsitiktiniai ir veikiausiai susiję su intravenine procedūra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TOOKAD gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Vis dėlto, kadangi ši procedūra atliekama taikant bendrinę nejautrą, 24 valandas po bendrinės nejautos pacientai neturėtų imtis tokių sudėtingų užduočių, kaip vairavimas arba mechanizmų valdymas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant II ir III fazių klinikinius tyrimus, buvo šlapimo ir lytinės sistemų sutrikimai: dizurija (25,1 proc.), erekcijos funkcijos sutrikimas (21,1 proc.), hematurija (19,6 proc.), tarpvietės skausmas ir (arba) hematoma (15,3 proc.), šlapimo susilaikymas (13,3 proc.), neatidėliotinas poreikis šlapintis (9,0 proc.), poliakiurija (7,3 proc.), šlapimo takų infekcija (5,5 proc.), šlapimo nelaikymas (5,3 proc.) ir ejakuliacijos nebuvimas (5,0 proc.).

Taip pat nustatyti nespecifiniai veikiausiai su bendrine nejautra susiję nepageidaujami reiškiniai: laikina globalinė amnezija, bradikardija, sinusinė aritmija, prieširdžių virpėjimas, hipotenzija, bronchų spazmas, ryklės uždegimas, kvėpavimo takų paburkimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, karščiavimas, procedūros sukelta hipotenzija. Taip pat pranešta apie keletą hepatotoksiškumo, pvz., padidėjusio transaminazių aktyvumo, atvejų (1,5 proc.). Visi šie reiškiniai buvo lengvi.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, išvardytos 1 lentelėje pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių. Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, kurios laikomos susijusiomis su TOOKAD ir (arba) tyrimo metu naudotu prietaisu ir (arba) tyrimo procedūra, duomenų suvestinė bendroje saugumo duomenų analizėje (N=398)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Lyties organų ir šlapimo takų infekcija ¹
	Nedažni	Prostatos abscesas
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Sumažėjęs lytinis potraukis
		Afektinis sutrikimas
		Enkoprezė
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Galvos skausmas
		Galvos svaigimas
		Išialgija
		Jutimų sutrikimas
		„Skruzdėlių bėgiojimo“ jutimas
Akių sutrikimai	Nedažni	Akių sudirginimas
		Fotofobija
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hematoma
		Hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Dusulys nuo fizinio krūvio
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Hemorojus
		Nemalonūs pojūčiai išangės ir tiesiosios žarnos srityje ²
		Pilvo skausmas
		Kraujavimas iš tiesiosios žarnos ³
	Nedažni	Nemalonūs pojūčiai pilve
		Pakitusios išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	Hepatotoksiškumas ⁴
		Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Nedažni	Išbėrimas	

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija	
		Eritema	
		Išsausėjusi oda	
		Niežėjimas	
		Odos pigmentacijos sumažėjimas	
		Odos reakcijos	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Nugaros skausmas ⁵	
	Nedažni	Kirkšnies skausmas	
		Kraujavimas iš raumenų	
		Hemartrozė	
		Raumenų ir skeleto skausmas	
		Galūnių skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažni	Šlapimo susilaikymas	
		Hematurija	
		Dizurija ⁶	
		Šlapinimosi sutrikimai ⁷	
	Dažni	Šlaplės stenozė	
		Šlapimo nelaikymas ⁸	
	Nedažni	Kraujavimas iš šlapimtakių	
		Kraujavimas iš šlaplės	
		Šlapimo takų sutrikimai	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Labai dažni	Tarpvietės skausmas ⁹	
		Vyrų lytinės funkcijos sutrikimas ¹⁰	
	Dažni	Prostatitas	
		Lyties organų skausmas ¹¹	
		Prostatos skausmas ¹²	
			Hemospermija
	Nedažni	Kraujavimas iš lyties organų	
		Varpos patinimas ¹³	
		Kraujavimas iš prostatos	
		Sėklidžių patinimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Nuovargis	
	Nedažni	Astenija	
		Skausmas kateterio įvedimo vietoje	
		Lazerio gedimas	
		Kraujosruvos infuzijos vietoje	
		Mazgeliai	
		Skausmas	
		Eritema injekcijos vietoje	
Tyrimai	Dažni	Sutrikęs kraujo krešėjimas ¹⁴	
	Nedažni	Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje	
		Padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje	
		Padidėjęs gama-gliutamil transferazės aktyvumas	
		Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje	
		Padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje	
		Sumažėjusi kalio koncentracija kraujyje	
		Padidėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis	
		Padidėjęs neutrofilų skaičius	
		Padidėjęs PSA kiekis	
		Sumažėjęs kūno svoris	
Padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir	Dažni	Tarpvietės pažeidimas ¹⁵	

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
procedūrų komplikacijos	Nedažni	Pakartotinai atliekama chirurginė procedūra
		Kontūzija
		Šlapimo nutekėjimas po procedūros
		Procedūros sukeltas skausmas
		Išskyros po procedūros
		Kritimas

Toliau pateikti terminai – tai susijusių reiškinių grupė, kuria apibūdinama medicininė būklė, o ne pavienis reiškinys.

- ¹ Lyties organų ir šlapimo takų infekcija (šlapimo takų infekcija, orchitas, epididimitas, cistitas).
- ² Nemalonūs pojūčiai išangės ir tiesiosios žarnos srityje (proktalgija, tiesiosios žarnos tenezmas).
- ³ Kraujavimas iš tiesiosios žarnos (kraujavimas iš išangės).
- ⁴ Hepatotoksiškumas (padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas).
- ⁵ Nugaros skausmas (tarpslankstelinio disko išvarža).
- ⁶ Dizurija (šlapimo pūslės skausmas, šlapimo pūslės spazmai, hipertoniška šlapimo pūslė, šlaplės spazmai, šlapimo takų skausmas).
- ⁷ Šlapinimosi sutrikimai (neatidėliotinas poreikis šlapintis, poliakiurija, nikturija, sumažėjusi šlapimo srovė, negalėjimas šlapintis).
- ⁸ Šlapimo nelaikymas (staiga atsirandantis poreikis šlapintis, nelaikymas, šlapimo nelaikymas patiriant stresą).
- ⁹ Tarpvietės skausmas (dubens skausmas).
- ¹⁰ Vyrų lytinės funkcijos sutrikimas (erekcijos funkcijos sutrikimas, ejakuliacijos nebuvimas, dispareunija, ejakuliacijos sutrikimas, hipospermija, skausminga ejakuliacija, retrogradinė ejakuliacija, lytinės funkcijos sutrikimas, sumažėjęs spermos kiekis).
- ¹¹ Lyties organų skausmas (varpos skausmas, sėklidžių skausmas, kapšelio skausmas, neinfekcinis orchitas, sėklinio virželio uždegimas, lyties organų kontūzija).
- ¹² Prostatos skausmas (prostatizmas, prostatos sutrikimai, prostatos fibrozė).
- ¹³ Varpos patinimas (balanopostitas).
- ¹⁴ Sutrikęs kraujo krešėjimas (padidėjęs fibrino D-dimerų kiekis, pailgėjęs aktyvintasis dalinis tromboplastino laikas (aDTL), padidėjęs Tarptautinis normalizuotasis santykis (TNR)).
- ¹⁵ Tarpvietės pažeidimas (poprocedūrinė hematoma, nekrozė, tarpvietės hematoma, dubens hematoma).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Erekcijos funkcijos sutrikimas

Atliekant III fazės europinį tyrimą, 60-iai (30,5 proc.) pacientų, kuriems buvo atlikta VTP procedūra su TOOKAD, pasireiškė erekcijos funkcijos sutrikimas, 16-ai (8,1 proc.) pacientų – ejakuliacijos nebuvimas. Daugiau kaip 6 mėnesius erekcijos funkcija buvo sutrikusi 53-ims (26,9 proc.) pacientams, 34-iems (17,3 proc.) iš jų erekcijos funkcijos sutrikimas neišnyko iki tyrimo pabaigos. Analizuojant tik tų pacientų, kuriems buvo atlikta vienos pusės VTP procedūra, duomenis, daugiau kaip 6 mėnesius erekcijos funkcija buvo sutrikusi 33-ims (16,8 proc.) pacientams, 17-ai (8,6 proc.) iš jų erekcijos funkcijos sutrikimas neišnyko iki tyrimo pabaigos.

Šlapimo susilaikymas

Atliekant III fazės europinį tyrimą, 30-iai (15,2 proc.) pacientų pasireiškė šlapimo susilaikymas. Vidutinis laikas iki šlapimo susilaikymo atsiradimo buvo 3 paros (1–417). Vidutinė trukmė – 10 parų (1–344).

Lyties organų ir šlapimo takų infekcijos

Dažniausios infekcijos buvo orchitas, epididimitas ir šlapimo takų infekcijos, įskaitant cistitą. Atliekant III fazės europinį tyrimą, lyties organų ir šlapimo takų infekcijomis susirgo 20 (10,2 proc.) pacientų, kuriems buvo atlikta VTP procedūra su TOOKAD. Penkiais atvejais (2,5 proc. pacientų)

infekcija buvo sunki. Vidutinis laikas iki lyties organų ir šlapimo takų infekcijos išsivystymo buvo 22,5 paros (4–360). Vidutinė trukmė – 21 para (4–197).

Šlapimo nelaikymas

Atliekant III fazės europinį tyrimą, šlapimo nelaikymas (įskaitant nelaikymą, šlapimo nelaikymą patiriant stresą ir staiga atsirandantį poreikį šlapintis) pasireiškė 25-iems (12,7 proc.) pacientams. Vidutinis laikas iki šlapimo nelaikymo atsiradimo buvo 4 paros (1–142). 18-ai pacientų šis nepageidaujamas reiškinys išnyko vidutiniškai per 63,5 paros (1–360), o 7-iems pacientams jis neišnyko iki tyrimo pabaigos. Tik vienam (0,5 proc.) pacientui pasireiškė sunkios formos (3-iojo laipsnio) šlapimo nelaikymas. Nė vienam pacientui neprireikė operacijos nelaikymui išgydyti.

Tarpvietės pažeidimas, tarpvietės skausmas ir prostatitas

Atliekant kontroliuojamą III fazės europinį tyrimą, tarpvietės pažeidimas nustatytas ir tarpvietės skausmas pasireiškė 46-iems (23,4 proc.) pacientams. Kai kuriais atvejais tarpvietės skausmą arba nemalonius pojūčius išangės ir tiesiosios žarnos srityje teko malšinti nuskausminamaisiais vaistais. Vienam pacientui, praėjus 35 savaitėms po VTP procedūros, pasireiškė 3-iojo laipsnio tarpvietės skausmas, kuris išnyko po maždaug 35 savaičių be jokių pasekmių.

Atliekant kontroliuojamą III fazės europinį tyrimą, prostatitas išsivystė 7-iems (3,6 proc.) pacientams. Vienam pacientui, praėjus 4 paroms po VTP procedūros, išsivystė 3-iojo laipsnio, t. y. įvertintas sunkiu, prostatitas, kuris išnyko po 31 paros be jokių pasekmių.

Šlaplės stenozė

Atliekant pagrindinį III fazės europinį tyrimą, praėjus 5–6 mėn. po procedūros dviem (1 proc.) pacientams išsivystė vidutinio sunkumo arba sunkios formos šlaplės stenozė. Dėl to pacientams reikėjo atlikti šlaplės dilataciją (žr. 4.4 skyrių).

Papildomos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant II fazės prostatos vėžio tyrimus, ir specialus leidimas

Prostatą supančių audinių nekrozė

Dėl netinkamo lazerio kalibravimo dviem pacientams išsivystė stipri prostatą supančių audinių nekrozė be klinikinių pasekmių. Dėl netinkamai nukreipto optinio pluošto vienam pacientui susiformavo išorinė šlaplės fistulė (žr. 4.4 skyrių).

Fototoksiškumas

Praėjus 33 paroms po VTP procedūros, vienam pacientui, kuriam buvo suleista 2 mg/kg TOOKAD, nustatyta 3-iojo laipsnio išeminė optinė neuropatija. Išgydžius šį sutrikimą, liko nedidelis regėjimo lauko defektas.

Prostatos abscesas

Atliekant tyrimą Lotynų Amerikos šalyse, nustatytas vienas sunkus nepageidaujamas reiškinys – pacientui, kuriam buvo atlikta vienos pusės VTP procedūra, išsivystė sunkios formos prostatos abscesas. Abscesas rezorbavosi per tris paras.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų apie TOOKAD perdozavimą yra nedaug. Sveikiems tiriamiesiems suleidus iki 15 mg/kg padeliporfino dikalio druskos (tai atitinka 13,73 mg/kg padeliporfino), netaikant aktyvinimo šviesa, ir 23 pacientams suleidus 6 mg/kg padeliporfino dikalio druskos (tai atitinka 5,49 mg/kg padeliporfino), reikšmingų pasekmių dėl šio vaistinio preparato saugumo neiškilo.

Vis dėlto jautrumas šviesai gali išlikti ilgesnį laiką, todėl apsaugos nuo šviesos priemonės reikėtų naudoti 24 valandas ilgiau nei įprastai (žr. 4.4 skyrių).

Perdozavus lazerio šviesos, gali padidėti nepageidaujamos prostatą supančių audinių nekrozės rizika (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – fotodinaminei ir (arba) spindulinei terapijai naudojami jautrumą didinantys vaistai, ATC kodas – L01XD07.

Veikimo mechanizmas

Padeliporfinas lieka kraujagyslių sistemoje. Aktyvinamas 753 nm bangos ilgio lazerio šviesa, padeliporfinas paskatina virtualią patofiziologinių reiškinių, kurie per kelias dienas sukelia židininę nekrozę. Dėl aktyvinimo šviesa apšviestose naviko kraujagyslėse susidaro deguonies radikalai ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$), o tai sukelia vietinę hipoksiją, kuri paskatina azoto oksido ($\bullet\text{NO}$) radikalų išsiskyrimą. Tai lemia laikiną arterijų vazodilataciją, kuri paskatina vazokonstriktoriaus endotelino I išsiskyrimą. Deguonies radikalams sparčiai prisijungiant $\bullet\text{NO}$ radikalus, susitraukiant arterijoms, susidaro reaktyvusis azotas (angl. *reactive nitrogen species*, RNS) (pvz., peroksinitritas). Be to, manoma, kad pakitęs deformatiškumas skatina eritrocitų gebėjimą agreguotis ir krešulių susidarymą arterijų (maitinančių arterijų) ir naviko mikrokraujagyslių sandūros vietoje, ir taip užkemšamos naviko kraujagyslės. Šį procesą sustiprina RNS sukelta endotelio ląstelių apoptozė ir vykstant membranų peroksidacijai prasidėjusi besidauginančių naviko ląstelių nekrozė.

Farmakodinaminis poveikis

7-ąją dieną magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) būdu pacientams, kuriems buvo diagnozuotas lokalizuotas prostatos vėžys ir atlikta VTP procedūra su TOOKAD, buvo nustatyta nekrozė. 7-ąją dieną buvo nustatyta sąsaja tarp bendros panaudotos galios ir nekrozės apimtys. LDI – tai bendrojo apšviestų pluoštų galiukų ilgio (cm) ir tikslinės zonos, kurioje numatoma skirti gydymą, tūrio (cc) santykis. Tikslinė zona – tai prostatos skiltis, iš kurios buvo paimti teigiami biopsijos mėginiai. Jos tūris matuojamas pagal apibrėžtus prostatos kontūrus, naudojant gydymo vadovo programinę įrangą. Atliekant II fazės tyrimus, $\text{LDI} \geq 1$ atitinkančiomis gydymo sąlygomis, vidutinis nekrozės rodiklis tikslinėje zonoje 7-ąją dieną, gydymą skiriant vienoje prostatos pusėje, siekė $89 \text{ proc.} \pm 20,75$. Palyginti su $\text{LDI} < 1$, esant $\text{LDI} \geq 1$, nekrozės apimtis pagal 7-osios dienos MRT duomenis buvo didesnė, o pacientų, kuriems po 6 mėnesių atliktos biopsijos rezultatai buvo neigiami, dalis taip pat buvo didesnė (žr. 4.2 skyrių).

Reikšmingos sąsajos tarp pacientų, kuriems pagal MRT duomenis 7-ąją dieną buvo nustatyta prostatos nekrozė, procentinės dalies ir neigiamų prostatos biopsijos rezultatų tolesnio stebėjimo laikotarpiu nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

III fazės tyrimas (PCM301)

Pagrindinio atvirojo III fazės tyrimo (PCM301), kuris buvo atliekamas dešimtyje Europos valstybių, metu 413 pacientų atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti VTP procedūros su TOOKAD arba aktyvaus stebėjimo (angl. *active surveillance*, AS) atšakai.

Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo mažos rizikos prostatos vėžys (didžiausia prostatos adenokarcinomos biopsijos vertinimo pagal Gleasono indeksą suma – $3 + 3$), 2–3 teigiami biopsijos dėl vėžio stulpeliai, kai bent viename stulpelyje vėžio apimto stulpelio ilgis buvo daugiausia 5 mm (bent 3 mm, esant tik vienam teigiamam stulpeliui), ne aukštesnės kaip T2a klinikinės stadijos liga, $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$, prostatos tūris lygus arba didesnis nei 25 cc ir mažesnis nei 70 cc.

Pagrindiniai neįtraukimo į tyrimą kriterijai buvo anksčiau ar tyrimo laikotarpiu skirtas prostatos vėžio gydymas, dėl gerybinės prostatos hipertrofijos atlikta chirurginė intervencinė procedūra, mažesnė nei 10 metų tikėtina gyvenimo trukmė ir ligos, dėl kurių pacientui negalima taikyti bendrinės neįtrauktos.

Atliekant VTP procedūrą, per 10 minučių pacientui į veną buvo suleidžiama 4 mg/kg TOOKAD dozė, tada, naudojant per tarpvietę į priešinę liauką įvestus intersticinius optinius pluoštus, prostata 22 minutėms ir 15 sekundžių buvo apšviečiama 753 nm bangos ilgio 200 J/cm galios lazerio šviesa. Vienpusės ligos atveju buvo skiriamas židininis vienos prostatos skilties gydymas. Abipusės ligos atveju (kai liga diagnozuota įtraukiant pacientą į tyrimą arba tolesnio stebėjimo laikotarpiu) buvo skiriamas abipusis gydymas – abiejų prostatos skilčių vienu metu arba vienos skilties, o paskui kitos. Jeigu po 12 mėnesių kurios nors skilties biopsijos dėl vėžio rezultatai buvo teigiami, gydymą buvo galima skirti pakartotinai.

Vykdamas aktyvų stebėjimą, buvo atliekami serijiniai absoliutaus PSA kiekio matavimai ir, praėjus 12-ai ir 24-iesiems mėnesiams, remiantis ultragarsiniu vaizdinimu buvo atliekama prostatos biopsija.

Atliekant šį tyrimą, siekiant palyginti VTP procedūros su TOOKAD ir AS atšakų duomenis, buvo nustatytos dvi pirminės vertinamosios baigtys:

- A. Pacientų, kuriems po 24 mėnesių atlikus histologinį tyrimą nenustatyta vėžio, dalis.
- B. Nesėkmingo gydymo atveju, susijusių su nustatyto ligos progresavimu nuo mažos iki vidutinės ar didesnės rizikos prostatos vėžio, dalies skirtumas. Vidutinės arba didesnės rizikos prostatos vėžys buvo apibrėžtas šiais rodikliais: > 3 galutinai teigiami biopsijos dėl vėžio stulpeliai; pirminių arba antrinių pakitimų vertinimo pagal Gleasono sistemą balas ≥ 4 ; bent vieno biopsijos dėl vėžio stulpelio ilgis > 5 mm; atlikus 3 matavimus iš eilės, PSA > 10 ng/ml; T3 stadijos prostatos vėžys; metastazės, su prostatos vėžiu susijusi mirtis.

Prieš pradėdamas tyrimą, visų pacientų biopsijos vertinimo pagal Gleasono indeksą suma buvo $\leq 3 + 3$.

Kiekvienoje lentelėje taip pat pateikti pacientų, kurie atitinka indikacijos kriterijus (pacientams diagnozuotas vienos pusės mažos rizikos lokalizuotas prostatos vėžys, išskyrus labai mažos rizikos vėžio atvejus), rezultatai.

2 lentelėje pateiktos pacientų populiacijos ypatybės prieš pradėdamas tyrimą, pagal tyrimo atšaką.

2 lentelė. PCM301 tyrimas – numatytos gydyti (ITT) populiacijos ir indikacijos kriterijus atitinkančių pacientų ypatybės prieš pradėdamas gydymą, pagal tyrimo atšaką.

Ypatybė	ITT populiacija		Indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai	
	VTP procedūros su TOOKAD atšaka N = 206	AS atšaka N = 207	TOOKAD-VTP atšaka N = 80	AS atšaka N = 78
Amžius (metai)				
Vidurkis (SN)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Intervalas: mažiausias, didžiausias	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
75 metų ir vyresni pacientai, n (proc.)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Vieną pusę apimanti liga, n (proc.)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Abi puses apimanti liga, n (proc.)	49 (23,8)	44 (21,3)	Netaikytina	Netaikytina
Klinikinės stadijos				
T1, n (proc.)	178 (86,4)	180 (87,0)	66 (82,5)	71 (91,0)

T2a, n (proc.)	28 (13,6)	27 (13,0)	14 (17,5)	7 (9,0)
Bendras teigiamų stulpelių skaičius				
Vidurkis (SN)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Intervalas: mažiausias, didžiausias	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Apskaičiuotasis prostatos tūris (cc)				
Vidurkis (SN)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Intervalas: mažiausias, didžiausias	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Vidurkis (SN)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Intervalas: mažiausias, didžiausias	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Dešimčiai iš 206 atsitiktinės atrankos būdu prie VTP procedūros su TOOKAD atšakos priskirtų pacientų nebuvo skiriamas gydymas dėl įvairių priežasčių, įskaitant pasitraukimą iš tyrimo, neįtraukimo į tyrimą kriterijų atitikimą, tyrimo reikalavimų nesilaikymą ir kitus su sveikata susijusius įvykius.

3 lentelėje aprašytos jungtinės pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys, susijusios su visa priešine liauka ir su gydyta prostata skiltimi (ITT populiacija ir indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai).

3 lentelė. PCM301 tyrimas – jungtinės pirminės vertinamosios baigtys: visa priešinė liauka ir gydyta (-os) skiltis (skiltys)* – ITT populiacija ir indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai

Tiriamųjų skaičius	ITT populiacija		Indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai	
	VTP procedūros su TOOKAD atšaka N = 206	AS atšaka N = 207	VTP procedūros su TOOKAD atšaka N = 80	AS atšaka N = 78
A: Pacientų, kuriems po 24 mėnesių atlikus histologinį tyrimą nenustatyta vėžio, dalis				
Neigiami biopsijos rezultatai, n (proc.)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^c	8 (10,3) ^c
Neigiami gydytos skilties biopsijos rezultatai*, n (proc.)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Biopsijos rezultatų nėra, n (proc.)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Tiriamieji, kuriems dėl radikali terapijos neatlikta biopsija, n (proc.)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Kitos priežastys ^d , n (proc.)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Teigiami biopsijos rezultatai, n (proc.)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Teigiami gydytos skilties biopsijos rezultatai*, n (proc.)	39(18,9)	81(39,1)	17(21,3)	33(42,3)
^a Rizikos santykis (95 proc. PI) = 3,62 (2,50; 5,26); p reikšmė < 0,001.				
^b Rizikos santykis (95 proc. PI) = 3,24 (2,41; 4,36); p reikšmė < 0,001.				
^c Iš 60 pacientų, kuriems buvo atliekama radikali terapija, 5 pacientams po 24 mėnesių buvo atlikta biopsija.				

^dPavyzdžiui, pasitraukimas iš tyrimo, medicininė priežastis, tiriamojo atsisakymas.

^eRizikos santykis (95 proc. PI) = 4,39 (2,18; 8,83); p reikšmė < 0,001.

^fRizikos santykis (95 proc. PI) = 4,61 (2,60; 8,16); p reikšmė < 0,001.

B. Nesėkmingo gydymo atvejų, susijusių su nustatytu ligos progresavimu, dalies skirtumas

Tiriamųjų, kurių liga po 24 mėnesių buvo progresavusi, skaičius, n (proc.)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progresavimas iki ≥ 4 pagal Gleasono indeksą	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Tiriamųjų, kurių liga gydytoje skiltyje* po 24 mėnesių buvo progresavusi, skaičius, n (proc.)	24(11,7) ⁱ	90(43,5) ⁱ	7(8,8) ^j	39(50,0) ^j
^g Koreguotas rizikos santykis (95 proc. PI) = 0,34 (0,24; 0,46) ; p reikšmė < 0,001				
^h Koreguotas rizikos santykis (95 proc. PI) = 0,31 (0,20; 0,50) ; p reikšmė < 0,001				
ⁱ Koreguotas rizikos santykis (95 proc. PI) = 0,17 (0,12; 0,27) ; p reikšmė < 0,001				
^j Koreguotas rizikos santykis (95 proc. PI) = 0,11 (0,05; 0,25) ; p reikšmė < 0,001				

* AS atšakoje gydyta (-os) skiltis (-ys) buvo apibrėžta (-os) kaip skiltis (-ys), kurioje (-iose) liga buvo nustatyta prieš pradėdant tyrimą.

Antrinis tikslas buvo nustatyti pacientų, kuriems vėliau skirta radikali prostatos vėžio terapija, dalies skirtumą tarp šių dviejų atšakų. Iš 58 VTP procedūros su TOOKAD atšakos pacientų, kurių liga progresavo, tik 11-ai buvo skiriama radikali terapija, 18-ai pacientų buvo atlikta antra VTP procedūra, o 29-iems pacientams iki tyrimo pabaigos tolesnis gydymas neskirtas. Iš 121 AS atšakos paciento, kurių liga progresavo, 54-iems buvo skiriama radikali terapija, o 67-iems pacientams iki tyrimo pabaigos aktyvus gydymas neskirtas. AS atšakos pacientams nepasiūlyta galimybės vėliau atlikti VTP procedūrą. Vertinant bendrą toleravimą 24 mėnesių laikotarpiu, į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems buvo skiriama radikali terapija, taip pat įtraukti į prostatos simptomų ir erekcijos funkcijos vertinimą balais.

4 lentelė. PCM301 tyrimas – tiriamųjų, kuriems po 24 mėnesių buvo skiriamas radikalus gydymas, skaičius – ITT populiacija ir indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai

Ypatybė	ITT populiacija		Indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai	
	VTP procedūros su TOOKAD atšaka N = 206	AS atšaka N = 207	VTP procedūros su TOOKAD atšaka N = 80	AS atšaka N = 78
Radikalų gydymą pradėjusių tiriamųjų skaičius, n (proc.)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Ligai progresavus radikalų gydymą pradėjusių tiriamųjų skaičius, n (proc.)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Poveikis sergamumui šlapimo takų ligomis (IPSS) ir erekcijos funkcijai (IIEF) po VTP procedūros su TOOKAD

Kaip matyti iš 5 lentelės, tyrimo PCM301 metu atlikus vertinimą pagal tarptautinę prostatos simptomų skalę (angl. *International Prostate Symptoms Score*, IPSS), praėjus 7 paroms po VTP procedūros, nedidelis įvertinimo balų padidėjimas nustatytas tiek ITT populiacijoje, tiek indikacijos kriterijus atitinkančių pacientų grupėje. Praėjus 3 mėnesiams, šie rezultatai buvo geresni, o praėjus 6 mėnesiams, jie sugrįžo į pradines reikšmes ir iki 24 mėnesių laikotarpio pabaigos jie dar labiau pagerėjo. Aktyvaus stebėjimo atšakoje iki 24 mėnesių laikotarpio pabaigos vertinimo pagal IPSS balas laikui bėgant šiek tiek pablogėjo.

5 lentelė. PCM301 tyrimas – poveikis sergamumui šlapimo takų ligomis (IPSS) – ITT populiacija ir indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai

	ITT populiacija				Indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai			
	VTP procedūros su TOOKAD		AS atšaka		VTP procedūros su TOOKAD		AS atšaka	
	n	Balų skaičius	n	Balų skaičius	n	Balų skaičius	n	Balų skaičius
Prieš pradedant gydymą	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
7-a diena	180	14,8 (8,64)	Netaikytina		72	14,2 (8,89)	Netaikytina	
3 mėnesiai	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
6 mėnesiai	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
12 mėnesių	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
24 mėnesiai*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Vertinimas balais po 24 mėnesių apima pacientus, kuriems skirta radikali terapija.

Kaip matyti iš 6 lentelės, tyrimo PCM301 VTP procedūros atšakoje atlikus erekcijos funkcijos vertinimą pagal 15 klausimų tarptautinį erekcijos funkcijos indeksą (angl. *International Index of Erectile Function*, IIEF-15), praėjus 7 paroms po VTP procedūros nustatytas ryškus vertinimo balais sumažėjimas, vėliau per kitus mėnesius iki 24 mėnesių laikotarpio pabaigos jis didėjo tiek ITT populiacijoje, tiek indikacijos kriterijus atitinkančių pacientų grupėje.

6 lentelė. PCM301 tyrimas – poveikis erekcijos funkcijai (IIEF) – ITT populiacija ir indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai

	ITT populiacija				Indikacijos kriterijus atitinkantys pacientai			
	VTP procedūros su TOOKAD		AS atšaka		VTP procedūros su TOOKAD		AS atšaka	
	n	Balų skaičius	n	Balų skaičius	n	Balų skaičius	n	Balų skaičius
Prieš pradedant gydymą	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
7-a diena	165	11,5 (10,96)	Netaikytina		68	10,1 (10,82)	Netaikytina	
3 mėnesiai	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
6 mėnesiai	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
12 mėnesių	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
24 mėnesiai*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*Vertinimas balais po 24 mėnesių apima pacientus, kuriems skirta radikali terapija.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės TOOKAD savybės buvo tiriamos su 42 sveikais tiriamaisiais vyrais (neaktyvinus šviesa) ir 70 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lokalizuotas prostatos vėžys (aktyvinus šviesa).

Pasiskirstymas

Suleidus nuo 1,25 mg/kg iki 15 mg/kg padeliporfino dikalio druskos, vidutinis šio vaistinio preparato pasiskirstymo tūris sveikų tiriamųjų vyrų organizmuose svyravo nuo 0,064 l/kg iki 0,279 l/kg, o tai

rodo, kad jis pasiskirsto į ekstraląstelinį skystį. Panašus vidutinis pasiskirstymo tūris nustatytas pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lokalizuotas prostatos vėžys ir kurie buvo gydomi 2 mg/kg ir 4 mg/kg padeliporfino dikalio druskos dozėmis (atitinkamai 0,09–0,10 l/kg), organizmuose. Padeliporfino dikalio druska stipriai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (99 proc.).

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, TOOKAD veikiausiai nėra OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 ar BSEP absorbcijoje kepenyse dalyvaujančių nešiklių substratas.

Biotransformacija

Atlikus *in vitro* metabolizmo tyrimus su žmogaus kepenų mikrosomomis ir S9 frakcijomis, nustatytas minimalus padeliporfino metabolizmas. Šių tyrimų metu padeliporfino metabolitų nenustatyta.

In vitro ir *in vivo* tyrimų su radioaktyviai pažymėtu padeliporfinu neatlikta. Todėl negalima visiškai atmesti galimybės, kad *in vivo* padeliporfinas kažkiek metabolizuojamas.

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, TOOKAD veikiausiai nėra CYP450 fermentų inhibitorius.

Iš *in vitro* tyrimų duomenų matyti, kad TOOKAD neslopina P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP ir BSEP, bet gali slopinti tiek OATP1B1, tiek OATP1B3 nešiklius (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Padeliporfino dikalio druskos klirensas sveikiems tiriamiesiems vyrams suleidus nuo 1,25 mg/kg iki 15 mg/kg padeliporfino dikalio druskos, svyravo nuo 0,0245 l/h/kg iki 0,088 l/h/kg. Remiantis populiacinio farmakokinetinių savybių tyrimo duomenų analize, apytikrė padeliporfino dikalio druskos pusėjimo trukmė suleidus 4 mg/kg dozę yra $1,19 \text{ h} \pm 0,08$. Panašus vidutinis klirenso intervalas nustatytas pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lokalizuotas prostatos vėžys ir kurie buvo gydomi 4 mg/kg ir 2 mg/kg padeliporfino dikalio druskos dozėmis (atitinkamai 0,04–0,06 l/h/kg), grupėje. Su šlapimu iš sveikų tiriamųjų vyrų organizmo išsiskyrė labai nedaug padeliporfino (< 0,2 proc. dozės). Atsižvelgiant į padeliporfino molekulinę masę ir į tai, kad su šlapimu išsiskiria labai nedidelė šios molekulės dalis, labiausiai tikėtina, kad iš žmogaus organizmo jis pasišalina su išmatomis.

Senyvų pacientų populiacija

Į tyrimus, kurių metu buvo atliekami farmakokinetiniai matavimai, buvo įtraukta labai nedaug vyresnių nei 75 metų pacientų, taigi, nežinoma, ar šio vaistinio preparato farmakokinetinės savybės šių vyresnių pacientų organizme skiriasi nuo jo farmakokinetinių savybių jaunesnių nei 75 metų pacientų organizme (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad sveikų tiriamųjų vyrų organizme 1,25–15 mg/kg dozėmis, kurios apima terapinių dozių spektrą, vartojamo padeliporfino dikalio druskos C_{\max} tiesiškai priklauso nuo jo dozės.

Lydinčių kintamųjų poveikis farmakokinetinėms savybėms

Amžiaus, svorio ir rasės įtaka buvo tiriama su sveikais savanoriais ir pacientais.

Iš populiacinio farmakokinetinių savybių tyrimo rezultatų matyti, kad amžius, rasė, sveikatos būklė ir kepenų veiklos žymenys veikiausiai neturi didelio ir biologiškai reikšmingo poveikio TOOKAD farmakokinetikai.

Pacientų kūno svoris (60–120 kg) turėjo nedidelį poveikį iki 5 mg/kg padeliporfino dikalio druskos dozėmis vartojamo TOOKAD farmakokinetikos rodikliams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ar kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmonėms nerodo.

In vitro genotoksiškumo tyrimais nustatyta, kad padeliporfino potencialas sukelti klastogeniškumą, jį apšvietus ultravioletiniais spinduliais (UV), yra labai nedidelis; tai tarpusavyje susiję su veikimo mechanizmu (reaktyviojo deguonies susidarymu).

Nustatyta, kad apšviestas UVA spinduliais, padeliporfinas yra citotoksiškas (*in vitro*) ir prieita prie išvados, kad jis yra fototoksiškas jūrų kiaulytėms (*in vivo*).

Kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su padeliporfinu neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

5 metai

Paruoštas vaistinis preparatas

Įrodyta, kad cheminis ir fizikinis TOOKAD stabilumas, miltelius ištirpinus 5 proc. gliukozės tirpalu vaistinio preparato flakone, 15–25 °C ir 5 ± 3 °C laipsnių temperatūroje išlieka 8 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu šį vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nevartojamas tuoj pat, už jo saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2–8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

TOOKAD 183 mg milteliai injekciniam tirpalui

Gintaro spalvos I tipo stiklo flakonas, sandariai uždarytas gumos kamšteliu ir sandarinamuoju aliuminio gaubtelio ir uždengtas mėlynu nuplėšiamu plastiko dangteliu, kuriame yra 183 mg padeliporfino.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

TOOKAD 366 mg milteliai injekciniam tirpalui

Gintaro spalvos I tipo stiklo flakonas, sandariai uždarytas gumos kamšteliu ir sandarinamuoju aliuminio gaubtelio ir uždengtas baltu nuplėšiamu plastiko dangteliu, kuriame yra 366 mg padeliporfino.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tirpalas turėtų būti ruošiamas pritemdytoje aplinkoje.

TOOKAD ruošiamas miltelius injekciniam tirpalui tirpinant:

- 20 ml 5 proc. gliukozės tirpalu – ruošiant TOOKAD 183 mg,
- 40 ml 5 proc. gliukozės tirpalu – ruošiant TOOKAD 366 mg,

Tada flakoną reikėtų sukamaisiais judesiais švelniai plakti 2 minutes. Kiekviename paruošto tirpalo mililitre bus 9,15 mg padeliporfino. Flakoną reikėtų 3 minutes palaikyti pastatytą vertikaloje padėtyje, jo daugiau nekratant ir nejudinant. Dėl TOOKAD jautrumą šviesai sukeliančių savybių flakono turinį reikėtų sutraukti į nepermatomą švirkštą, kurį reikėtų laikyti adata į viršų 3 minutes, kad išnyktų susidariusi putos. Vaistinių preparatą pacientui reikėtų suleisti naudojant 0,22 µm injekcinį filtrą ir nepermatomą vamzdelį. Reikėtų laikytis standartinių švirkštų naudojimo taisyklių.

Paruoštas tirpalas yra tamsios spalvos. Jeigu tirpalas nesuvartojamas tuoj pat, už jo laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai
Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**
Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas TOOKAD kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.

Mokomosios programos tikslas – didinti informuotumą ir suteikti informaciją, susijusią su tam tikrų svarbių padeliporfino keliamų pavojų, įskaitant jautrumą šviesai, požymius ir simptomus, taip pat informaciją apie esamus terapijos metodus (įskaitant VTP procedūrą su TOOKAD) gydant tokio tipo prostatos vėžį ir VTP procedūros su TOOKAD galimą naudą, keliamą riziką ir su ja susijusius neaiškumus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje, kurioje prekiaujama TOOKAD, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip tikimasi, galės skirti ir naudoti šį vaistą savo pacientams gydyti, ir pacientai (juos slaugantys asmenys), kurie numato vartoti šį vaistą, galėtų gauti arba gautų tokį mokomosios informacijos rinkinį:

- informacinį vadovą pacientui;
- gaires gydytojui.

TOOKAD informaciniame vadove pacientui turėtų būti pateikta ši pagrindinė informacija:

- informacija apie esamus terapijos metodus (įskaitant VTP procedūrą su TOOKAD) gydant tokio tipo prostatos vėžį;
- informacija apie VTP procedūros su TOOKAD galimą naudą, keliamą riziką ir su ja susijusius neaiškumus, įskaitant neaiškumus dėl ilgalaikės TOOKAD naudos, neaiškumus dėl ilgalaikio TOOKAD saugumo ir tolesnių gydymo priemonių, kurių gali prireikti, kaip antai radikali prostatektomijos, veiksmingumo ir saugumo santykio;
- informacija apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą ir tikimybę jas patirti, įskaitant informaciją apie erekcijos funkcijos sutrikimą, šlapimo nelaikymą, šlapimo susilaikymą ir šlaplės susiaurėjimą, taip pat jautrumą šviesai ir būtinybę laikytis taisyklių, pagal kurias pacientai turi saugotis šviesos 48 valandas po procedūros.

TOOKAD gairėse gydytojui turėtų būti pateikta ši pagrindinė informacija:

- informacija apie tokio tipo prostatos vėžio gydymo metodus (įskaitant VTP procedūrą su TOOKAD) ir apie VTP procedūros su TOOKAD galimą naudą, keliamą riziką ir su ja susijusius neaiškumus;
 - teiginys apie tai, kad informacijos apie VTP procedūros su TOOKAD poveikį praėjus daugiau kaip dvejiems metams po procedūros surinkta nedaug, todėl duomenų apie VTP procedūros su TOOKAD ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą šiuo metu nėra;
 - teiginys apie tai, kad šiuo metu trūksta informacijos apie tolesnių gydymo priemonių, kurių gali prireikti, kaip antai radikali prostatektomijos, veiksmingumo ir saugumo santykį;
- paaiškinimas, kas atliekama VTP procedūros metu, ir, be kita ko, informacija apie būtinybę laikytis taisyklių, kad dėl jautrumą šviesai sukeliančio TOOKAD poveikio pacientas būtų apsaugotas nuo šviesos 48 valandas po procedūros ir prieš atliekant VTP procedūrą jam būtų pateiktas TOOKAD pakuotės lapelis;
- paaiškinimas, kokių šalutinių reiškinių pacientas gali tikėtis, ir kokia tikimybė patirti tokius reiškinius;
- procedūros eigos ir atitinkamų TOOKAD veiksmingumo ir saugumo duomenų paaiškinimas su paprastais pavyzdžiais, kurie pateikti informaciniame vadove pacientui.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT). Kad būtų galima išsamiau ištirti ilgalaikį TOOKAD veiksmingumą ir jo poveikį ligos progresavimui, įskaitant galimą poveikį vėliau skirtos radikali terapijos veiksmingumui, gydant pacientus, kuriems diagnozuotas mažos rizikos prostatos vėžys, taip pat išsamiau ištirti ilgalaikį TOOKAD saugumą, registruotojas turėtų pateikti atsitiktinių imčių III fazės tyrimo su pacientais, kuriems diagnozuotas lokalizuotas prostatos vėžys, rezultatus, juos lyginant su aktyvaus stebėjimo duomenimis (7 metų trukmės tolesnio stebėjimo tyrimas, įskaitant išsamų biopsijos duomenų tyrimą) (PCM301 FU5).	Galutinių tyrimo rezultatų pateikimas: 2020 m. gruodžio 31 d.
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT). Kad būtų galima išsamiau ištirti ilgalaikį TOOKAD veiksmingumą ir jo poveikį ligos progresavimui, įskaitant galimą poveikį vėliau skiriamos radikali terapijos veiksmingumui gydant pacientus, kuriems diagnozuotas mažos	Galutinių tyrimo rezultatų

Aprašymas	Terminas
rizikos prostatos vėžys (išskyrus labai mažos rizikos vėžio atvejus), taip pat išsamiau ištirti ilgalaikį TOOKAD saugumą, registruotojas turėtų atlikti ilgalaikį stebimąjį kohortinį tyrimą su pacientais, kuriems diagnozuotas vienos pusės mažos rizikos lokalizuotas prostatos vėžys ir skirtas gydymas VTP procedūra su TOOKAD, ir pateikti jo rezultatus (CLIN1501 PCM401).	pateikimas: 2025 m. gruodžio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TOOKAD 183 mg milteliai injekciniam tirpalui
padeliporfinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 183 mg padeliporfino (dikalio druskos pavidalu).
Viename paruošto tirpalo mililitre yra 9,15 mg padeliporfino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga – manitolis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.
1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1228/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TOOKAD 183 mg milteliai injekciniam tirpalui
padeliporfinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 183 mg padeliporfino (dikalo druskos pavidalu).
Viename paruošto tirpalo mililitre yra 9,15 mg padeliporfino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga – manitolis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1228/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TOOKAD 366 mg milteliai injekciniam tirpalui
padeliporfinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 366 mg padeliporfino (dikalio druskos pavidalu).
Viename paruošto tirpalo mililitre yra 9,15 mg padeliporfino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga – manitolis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.
1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1228/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TOOKAD 366 mg milteliai injekciniam tirpalui
padeliporfinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 366 mg padeliporfino (dikalio druskos pavidalu).
Viename paruošto tirpalo mililitre yra 9,15 mg padeliporfino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga – manitolis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1228/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALŪS IDENTIFIKATORIAI – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

TOOKAD 183 mg milteliai injekciniam tirpalui TOOKAD 366 mg milteliai injekciniam tirpalui padeliporfinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TOOKAD ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant TOOKAD
3. Kaip vartoti TOOKAD
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TOOKAD
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TOOKAD ir kam jis vartojamas?

TOOKAD – tai vaistas, kurio sudėtyje yra padeliporfino (dikalio druskos pavidalu). Juo gydomi suaugę vyrai, kuriems diagnozuotas mažos rizikos lokalizuotas vienos prostatos skilties vėžys, taikant metodą, vadinamą kraujagyslių tiksline fotodinamine terapija (angl. *Vascular-Targeted Photodynamic (VTP) therapy*). Procedūra atliekama taikant bendrinę nejautrą (suleidus vaistą, kad pacientas užmigėtų ir išvengtų skausmo bei nemalonių pojūčių).

Naudojant tuščiaavidures adatas į tam tikrą prostatos dalį įterpiami optiniai pluoštai. Suleidus TOOKAD, jį reikia aktyvinti lazerio šviesa, kuri patenka per optinį pluoštą, nukreipiantį spindulius į vėžinį darinį. Aktyvintas vaistas sukelia vėžinių ląstelių žūtį.

2. Kas žinotina prieš vartojant TOOKAD

TOOKAD negalima vartoti:

- jeigu yra alergija padeliporfinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu jums atlikta gerybinės prostatos hipertrofijos gydymo procedūra, pvz., per šlaplę atliekama prostatos rezekcija;
- jeigu jums šiuo metu skiriamas ar anksčiau skirtas prostatos vėžio gydymas;
- jeigu jums diagnozuotas kepenų veiklos sutrikimas, vadinamas cholestaze;
- jeigu šiuo metu paūmėjusi jums diagnozuota tiesiosios žarnos dalies uždegiminė žarnyno liga;
- jeigu jums negalima taikyti bendrinės nejautros arba atlikti invazinių procedūrų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

TOOKAD turėtų skirti tik darbuotojai, išmokyti atlikti VTP procedūrą.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, jeigu:

- po VTP procedūros sudirgusi jūsų oda, sutrikęs jūsų regėjimas ar sudirgusios jūsų akys;
- jums sunku pasiekti arba išlaikyti erekciją;
- po VTP procedūros jaučiate neįprastą skausmą;
- praeityje jums buvo diagnozuotas šlaplės susiaurėjimas arba su šlapimo ištekėjimu susiję sutrikimai;
- po VTP procedūros nevalingai šlapinatės;
- sergate aktyvia uždegimine žarnyno liga arba kokia nors liga, dėl kurios gali padidėti patologinio kanalo tarp tiesiosios žarnos ir šlaplės (tiesiosios žarnos ir šlaplės fistulės) susiformavimo rizika;
- sutrikęs jūsų kraujo krešėjimas;
- sutrikusi jūsų inkstų veikla arba ribojate kalio kiekį savo mityboje.

Šiuo metu sukaupta nedaug informacijos apie VTP procedūros poveikį praėjus daugiau kaip dvejiems metams po procedūros, todėl šiuo metu nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti, ar VTP procedūros su **TOOKAD** nauda yra ilgalaikė.

Jeigu jums prireiktų tolesnio gydymo, šiuo metu nėra daug informacijos apie tai, ar VTP procedūra su **TOOKAD** turi įtakos kitų gydymo priemonių (pvz., prostatos šalinimo chirurginės operacijos arba spindulinės terapijos) veiksmingumui ir saugumui.

Jautrumas šviesai

Stipri šviesa gali sukelti odos reakcijas ir nemalonius pojūčius akyse, kol **TOOKAD** yra kraujotakoje.

48 valandas po procedūros turėtumėte vengti tiesioginių saulės spindulių (įskaitant per langus patenkančią šviesą) ir visų ryškios šviesos šaltinių tiek uždarose patalpose, tiek lauke. Tokiems šviesos šaltiniams priskiriami soliariumai, ryškią šviesą skleidžiantys kompiuterių monitoriai (žr. toliau nurodytas atsargumo priemonės) ir apžiūrai skirtos medicininės įrangos lempos.

Apsaugos nuo saulės kremi neapsaugo nuo tokios šviesos (artimosios srities infraraudonųjų spindulių), kuri gali sukelti problemų po šios procedūros.

Jeigu gulint ligoninėje jums pasireikštų su oda ar akimis susiję nemalonūs pojūčiai, būtinai pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui, kad būtų galima pritemdyti šviesą ir būtų imtasi papildomų priemonių, kurios apsaugotų jus nuo dirbtinės ir natūralios šviesos.

Pirmosios 12 valandų po VTP procedūros

Po šios procedūros jūs turėtumėte dėvėti apsauginius akinius ir gydytojai stebės jus bent 6 valandas patalpoje, kurioje pritemdyta šviesa.

Jus prižiūrinti gydytojų komanda nuspręs, ar jums bus galima išvykti iš ligoninės tos dienos, kai bus atliekama procedūra, vakare. Jeigu jūs būsite nevisiškai atsigavęs po bendrinės nejautos ir atsižvelgiant į jūsų būklę, jums gali tekti likti ligoninėje per naktį.

Jūs turėsite būti pritemdytoje aplinkoje ir saugotis, kad ant jūsų odos ir į akis nepatektų tiesioginės saulės šviesos. Galima naudoti tik ne galingesnes kaip 60 vatų kaitrines lemputes, 6 vatų LED lemputes arba 12 vatų taupiąsias fluorescencines lemputes. Jūs galite žiūrėti televizorių 2 metrų atstumu, o praėjus 6 valandoms po procedūros, galite naudotis tokiais elektroniniais prietaisais, kaip išmanusis telefonas, planšetė ir kompiuteris. Jeigu jums prireiktų išeiti į lauką šviesiu paros metu, jūs turite dėvėti apsauginius drabužius ir aukšto apsaugos lygio apsauginius akinius, kad jūsų oda ir akys būtų apsaugotos.

Praėjus 12–48 valandoms po VTP procedūros

Jūs galite būti lauke šviesiu paros metu, bet tik šešėlyje arba apsiniaukus. Jūs turėtumėte dėvėti tamsius drabužius ir saugotis, kad saulės spinduliai nepatektų ant plaštakų ir veido.

Praėjus 48 valandoms po procedūros, jūs vėl galite imtis savo įprastos veiklos ir būti tiesioginėje saulės šviesoje.

Atliekant klinikinius tyrimus, gydymas TOOKAD nebuvo skirtas nė vienam pacientui, kuriam diagnozuotos jautrumą šviesai sukeliančios ligos, kaip antai porfirija, arba praeityje buvo nustatytas jautrumas saulės šviesai ar jautrumo šviesai sukeliamas dermatitas. Tačiau dėl trumpos TOOKAD veikimo trukmės, griežtai laikantis nuo šviesos apsaugančių atsargumo priemonių, padidėjusio fototoksiškumo rizika turėtų būti nedidelė.

Pacientams, kuriems skirtas gydymas į akis švirkščiamais kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) slopinančiais vaistais (jie slopina naujų kraujagyslių augimą), gali kilti didesnė akių jautrumo šviesai rizika. Jeigu jums anksčiau skirtas gydymas KEAF slopinančiais vaistais, turėtumėte ypač gerai apsaugoti savo akis nuo šviesos 48 valandas po TOOKAD injekcijos. Skiriant gydymą TOOKAD, nerekomenduojama tuo pat metu vartoti sisteminio poveikio KEAF inhibitorių.

Taip pat žr. jautrumą šviesai sukeliančių vaistų sąrašą skyriuje „Kiti vaistai ir TOOKAD“.

Su erekcijos pasiekimu arba išlaikymu susiję sunkumai

Tuoj po procedūros pacientams gali būti sunku pasiekti arba išlaikyti erekciją ir šis sutrikimas gali nepraeiti ilgiau nei 6 mėnesius.

Priešinę liauką supančių audinių pažeidimo pavojus

Kadangi optiniai pluoštai, per kuriuos patenka šviesa, įterpiami į prostatą taip, kad būtų apšviesta visa priešinės liaukos skiltis, šios procedūros metu gali būti pažeisti prostatą supantys audiniai. Paprastai pažeidžiamas tik prostatą supantis riebalinis audinys ir toks pažeidimas nėra pavojingas, bet taip pat gali būti pažeisti šalia esantys organai, pvz., šlapimo pūslė ir tiesioji žarna. Paprastai atidžiai suplanuojant visą procedūrą to galima išvengti, vis dėlto, atsiradus tokiems pažeidimams, gali susiformuoti patologinis kanalas tarp tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės arba odos. Tai nutinka labai retai.

Su šlaple susiję sutrikimai

Jeigu jums praeityje buvo diagnozuotas šlaplės susiaurėjimas arba su šlapimo ištekėjimu susiję sutrikimai, dėl šios procedūros gali padidėti susilpnėjusios šlapimo srovės ir šlapimo susilaikymo rizika.

Šlapimo nelaikymas

Po procedūros kai kuriems pacientams pasireiškė trumpalaikis šlapimo nelaikymas; jį gali sukelti šlapimo takų infekcija arba neatidėliotinas poreikis šlapintis, kuris atsiranda dėl procedūros metu sudirgintos šlaplės. Negalavimas praeina savaime arba išgydžius infekciją.

Aktyvi uždegiminė žarnyno liga

Jeigu jūs sergate aktyvia uždegimine žarnyno liga arba kokia nors liga, dėl kurios gali padidėti patologinio kanalo tarp tiesiosios žarnos ir šlaplės (tiesiosios žarnos ir šlaplės fistulės) susiformavimo rizika, gydymą jums galima skirti tik atlikus išsamų vertinimą.

Sutrikęs kraujo krešėjimas

Įvedus adatas, per kurias į reikiamą vietą įterpiami optiniai pluoštai, per kuriuos nukreipiama lazerio šviesa, pacientai, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs, gali pradėti stipriai kraujuoti. Dėl to taip pat gali susiformuoti kraujosruvos, šlapime gali atsirasti kraujo ir (arba) gali pasireikšti lokalizuotas skausmas. Manoma, kad sutrikęs kraujo krešėjimas neturėtų sumažinti VTP procedūros veiksmingumo, vis dėlto rekomenduojama prieš atliekant šią procedūrą ir artimiausiu laikotarpiu po jos nevartoti vaistų, turinčių įtakos kraujo krešėjimui.

Informaciją apie antikoagulantų ir trombocitų agregaciją slopinančių vaistų poveikį taip pat rasite skyriuje „Kiti vaistai ir TOOKAD“.

Kontroliuojamas kalio kiekis maiste

Šio vaisto sudėtyje yra kalio. Apskritai vienoje TOOKAD dozėje kalio yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau į pacientų, sveriančių daugiau nei 115 kg, organizmą su vaistiniu preparatu pateks daugiau nei 1 mmol kalio. Į tai turėtų atsižvelgti pacientai, kurių inkstų

veikla sutrikusi, taip pat pacientai, kurie privalo kontroliuoti kalio kiekį savo maiste, kadangi padidėjęs kalio kiekis jų kraujo serume būtų žalingas.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir TOOKAD

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai (ypač jautrumą šviesai sukeliantys arba kraujo krešėjimą veikiantys vaistai) gali sąveikauti su TOOKAD, todėl prieš skiriant TOOKAD, jų vartojimą reikėtų nutraukti. Taip pat gali būti, kad kelias dienas po VTP procedūros jums nebus galima vartoti kai kurių vaistų. Jūsų gydytojas informuos jus apie vaistus, kuriuos prireikus galima pakeisti kitais vaistais, ir apie tai, kada po procedūros galima vėl pradėti vartoti tuos vaistus.

Toliau nurodyti vaistai, kuriuos jūsų gydytojas gali rekomenduoti laikinai nustoti vartoti.

Vaistai, kurie gali sukelti jautrumą šviesai:

- tam tikri antibiotikai, kuriais gydomos infekcijos (tetraciklinai, sulfonamidai, chinolonai);
- tam tikri vaistai nuo psichikos ligų (fenotiazinai);
- tam tikri vaistai nuo 2 tipo diabeto (gliukozės kiekį mažinantys sulfonamidai);
- tam tikri vaistai nuo hipertenzijos, edemos, širdies nepakankamumo arba inkstų nepakankamumo (tiazidų grupės diuretikai);
- vaistas, kuriuo gydomos grybelinės infekcijos (grizeofulvinas);
- vaistas, kuriuo gydoma širdies aritmija (amjodaronas).

Šių vaistų nereikėtų vartoti likus bent 10 dienų iki procedūros su TOOKAD ir bent 3 dienas po procedūros arba juos reikėtų pakeisti kitais vaistais, neturinčiais jautrumą šviesai sukeliančių savybių. Jeigu nutraukti jautrumą šviesai sukeliančio vaisto (kaip antai amjodarono) vartojimo neįmanoma, jums gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, todėl jums gali tekti ilgesnį laiką saugotis tiesioginių saulės spindulių.

Antikoagulantai (vaistai, neleidžiantys kraujui krešėti)

Šiuos vaistus (pvz., acenokumarolį, varfariną) reikėtų nustoti vartoti likus bent 10 dienų iki VTP procedūros su TOOKAD.

Trombocitų agregaciją slopinantys vaistai (vaistai, kurie slopina trombocitų sukibimą kraujyje ir krešulių susidarymą)

Šiuos vaistus (pvz., acetilsalicilo rūgštį) reikėtų nustoti vartoti likus bent 10 dienų iki VTP procedūros su TOOKAD ir vėl pradėti vartoti ne anksčiau kaip po 3 dienų po procedūros.

Kiti vaistai, kurie gali sąveikauti su TOOKAD

TOOKAD injekcijos dieną ir bent 24 valandas po šio vaisto injekcijos reikėtų vengti vartoti tokius vaistus, kaip repaglinidas, atorvastatinas, pitavastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas, bozentanas, gliburidas.

Kontracepcija

Jūs, jūsų partnerė arba jūs abu turėtumėte naudoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones, kad jūsų partnerė negalėtų pastoti 90 dienų po VTP procedūros. Pasitarkite su savo gydytoju dėl apsaugos nuo nėštumo priemonių ir jų vartojimo (naudojimo) trukmės. Jeigu jūsų partnerė pastotų per tris mėnesius po jums atliktos procedūros, jūs privalote nedelsdamas pranešti apie tai gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

TOOKAD nėra skirtas moterims gydyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

TOOKAD gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Vis dėlto, kadangi ši procedūra atliekama taikant bendrinę nejautrą, 24 valandas po bendrinės nejautros jūs neturėtumėte imtis tokių sudėtingų užduočių, kaip vairavimas ar mechanizmų valdymas.

3. Kaip vartoti TOOKAD

TOOKAD skiriamas tik lignoninėje. Šį vaistą turėtų skirti tik medicinos darbuotojai, išmokyti atlikti VTP procedūrą.

Dozė

Rekomenduojama TOOKAD dozė – viena vienkartinė 3,66 mg/kg kūno svorio dozė, kuri suleidžiama į veną. Vaistas suleidžiamas per 10 minučių.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtos instrukcijos, kaip paruošti TOOKAD prieš atliekant injekciją, pateiktos skyriuje „TOOKAD miltelių injekciniam tirpalui ruošimas“.

Procedūra bus taikoma tik tai prostatos skilčiai, kurioje nustatytas vėžinis darinys. Atlikti daugiau prostatos VTP procedūrų nerekomenduojama.

VTP procedūra

Dieną prieš atliekant VTP procedūrą ir procedūros pradžioje atliekamas rektalinis paruošimas, kad būtų išvalyta tiesioji žarna. Jūsų gydytojas gali paskirti jums antibiotikų, kad būtų išvengta infekcijos, ir alfa blokatorių (šių vaistų skiriama siekiant išvengti šlapinimosi sunkumų). Prieš VTP procedūrą jums bus sukelta bendrinė nejautra, kad jūs užmigtumėte. Optiniai pluoštai, per kuriuos patenka lazerio šviesa, įterpiami į priekinę liauką naudojant tuščiaavidures adatas. Suleidus TOOKAD, vaistinis preparatas nedelsiant aktyvinamas per optinius pluoštus patenkančia prie jų prijungto lazerio šviesa.

Jeigu kiltų klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Be to, dėl procedūros metu į priekinę liauką įvedamų adatų ir į šlapimo takus įstatomo kateterio gali pasireikšti daugiau šalutinių reiškinių.

Atliekant VTP procedūrą su TOOKAD, gali pasireikšti šalutinis poveikis.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu jums pasireiškė bent vienas iš toliau nurodytų reiškinių:

- šlapimo susilaikymas (negalėjimas šlapintis). Kelias dienas po VTP procedūros kai kuriems pacientams gali kilti šlapinimosi sunkumų (dėl šlaplės susiaurėjimo gali susilpnėti šlapimo srovė) arba jie gali negalėti šlapintis. Dėl to pacientui gali tekti per varpą į šlapimo pūslę įstatyti kateterį, kuris bus paliktas kelioms dienoms arba savaitėms, kad šlapimas galėtų nutekėti.
- Po procedūros operacijos vieta gali kaisti, skaudėti ir patinti. Tai gali būti šlapimo takų, prostatos arba lyties organų sistemos infekcijos požymiai. Tokiu atveju reikėtų kreiptis į gydytoją, kadangi jums gali reikėti atlikti išsamesnius kraujo arba šlapimo tyrimus ir skirti gydymą antibiotikais. Paprastai šios infekcijos yra lengvai gydomos.

Be pirmiau išvardytų šalutinių reiškinių, gali pasireikšti ir kiti šalutiniai reiškiniai.

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- šlapinimosi sutrikimai arba skausmas šlapinantis (įskaitant skausmą arba nemalonius pojūčius šlapinantis, šlapimo pūslės skausmą, neatidėliotą poreikį šlapintis arba poreikį šlapintis dažniau arba naktį, nevalingą šlapinimąsi);

- su lytine funkcija susiję sutrikimai (įskaitant su erekcijos pasiekimu arba išlaikymu susijusius sunkumus, ejakuliacijos nebuvimą, lytinio potraukio sumažėjimą arba skausmą lytinių santykių metu);
- kraujas šlapime (hematurija);
- tarpvietės pažeidimas, įskaitant kraujosruvas odoje, kraujosruvas šalia adatų įvedimo į prostatą vietas, skausmą ir jautrumą;
- skausmas ir nemalonūs pojūčiai lyties organų srityje (sėklidžių arba sėklidės prielipo uždegimas, skausmas dėl prostatos uždegimo arba fibrozės).

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- nemalonūs pojūčiai išangės ir tiesiosios žarnos srityje (nemalonūs pojūčiai apie išangę ir tiesiojoje žarnoje prie pat išangės), hemorojus, proktalgija (skausmas išangės srityje);
- tuštinimosi sutrikimai (įskaitant viduriavimą arba retą tuštinimąsi);
- bendro pobūdžio ir raumenų ir skeleto sistemos skausmas (raumenų ir kaulų skausmas, galūnių skausmas, nugaros skausmas arba kraujavimas į sąnarius).
- hematospermija (kraujas ejakulate);
- padidėjęs kraujospūdis;
- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje, padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas, padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas, sumažėjęs kalio kiekis, padidėjęs prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekis;
- odos reakcijos, eritema (paraudimas), bėrimas, išsausėjimas, niežėjimas, depigmentacija;
- su kraujo krešėjimu susijusių kraujo tyrimų rodmenų nukrypimai nuo normos;
- nemalonūs pojūčiai pilvo srityje;
- nuovargis.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- galvos svaigimas, kritimas;
- galvos skausmas;
- jutimų sutrikimas, skruzdėlių bėgiojimo ant odos arba po oda pojūtis;
- akių sudirginimas, fotofobija (šviesos netoleravimas);
- dusulys fizinio krūvio metu (sportuojant arba pasportavus pasireiškiantis stiprus dusulys);
- nuotaikų sutrikimai;
- sumažėjęs kūno svoris.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [Appendix V](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti TOOKAD

Jums nereikės laikyti šio vaisto. Už šio vaisto laikymą atsakingas specialistas.

Toliau pateikta informacija skirta tik specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Apsaugos nuo spinduliuotės etiketėje po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2–8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TOOKAD sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra padeliporfinas.
Kiekviename TOOKAD 183 mg flakone yra 183 mg padeliporfino (dikalo druskos pavidalu).
Kiekviename TOOKAD 366 mg flakone yra 366 mg padeliporfino (dikalo druskos pavidalu).
Viename paruošto tirpalo mililitre yra 9,15 mg padeliporfino.
- Pagalbinė medžiaga yra manitolis.

TOOKAD išvaizda ir kiekis pakuotėje

TOOKAD yra tamsios spalvos milteliai.

Kiekvienoje TOOKAD 183 mg miltelių injekciniam tirpalui dėžutėje yra gintaro spalvos stiklo flakonas su mėlynu dangteliu.

Kiekvienoje TOOKAD 366 mg miltelių injekciniam tirpalui dėžutėje yra gintaro spalvos stiklo flakonas su baltu dangteliu.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

TOOKAD miltelių injekciniam tirpalui ruošimas

Dėl jautrumą šviesai sukeliančių šio vaisto savybių tirpalas turi būti ruošiamas pritemdytoje aplinkoje.

1. Paruoškite tirpalą, į flakoną su milteliais įpildami:
 - ruošiant TOOKAD 183 mg – **20 ml** 5 proc. gliukozės tirpalo;
 - ruošiant TOOKAD 366 mg – **40 ml** 5 proc. gliukozės tirpalo.
2. 2 minutes sukamaisiais judesiais švelniai plakite flakoną. Galutinis tirpalas yra 9,15 mg/ml koncentracijos.
3. Flakoną 3 minutes palaikykite pastatytą vertikaliai, jo daugiau nekratykite ir nejudinkite.
4. Nepermatomu švirkštu ištraukite flakono turinį.
5. Nepermatomą švirkštą 3 minutes palaikykite pastatytą vertikaliai, kad išnyktų susidariusi putų.
6. Uždėkite 0,22 µm injekcinį filtrą ant švirkšto.
7. Prijunkite nepermatomą vamzdelį prie filtro.

Paruoštas infuzinis tirpalas yra tamsios spalvos.

Prostatos apšvietimas siekiant aktyvinti TOOKAD šviesa

TOOKAD lokaliai suaktyvinamas tuoj pat po injekcijos per intersticinius optinius pluoštus, naudojant 50 mW/cm intensyvumo ir 200 J/cm galios lazerį, 22 minutėms 15 sekundžių apšviečiant prostatą 753 nm bangos ilgio lazerio šviesa.

Optinio pluošto padėtį reikia nustatyti procedūros pradžioje, naudojantis gydymo vadovo programine įranga. Procedūros metu optiniai pluoštai pasirenkami ir vadovaujantis ultragarsinio vaizdinimo duomenimis per tarpvietę nukreipiami į priešinę liauką, kad šviesos tankio indeksas (LDI) tiksliniame audinyje būtų ≥ 1 .

Laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2–8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Naudojant 5 proc. gliukozės tirpalą flakone paruošto TOOKAD cheminis ir fizikinis stabilumas esant 15–25° C ir 5 ± 3 °C temperatūrai išlieka 8 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu šį vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nevertojamas tuoj pat, už jo saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas.