

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TOOKAD 183 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

TOOKAD 366 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

TOOKAD 183 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 183 mg padeliporfīna (*Padeliporfin*) (dikālija sāls formā).

TOOKAD 366 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 366 mg padeliporfīna (*Padeliporfin*) (dikālija sāls formā).

1 ml pagatavota šķīduma satur 9,15 mg padeliporfīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir tumšas krāsas liofilizāts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

TOOKAD ir indicētas kā monoterapija pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu, vienusējū, zemas riska pakāpes prostatas adenokarcinomu ar paredzamo dzīves ilgumu ≥ 10 gadi un:

- klīnisko stadiju T1c vai T2a,
- Glīsona skaitli ≤ 6 , pamatojoties uz augstas izšķirtspējas biopsijas stratēģijām,
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- 3 pozitīviem vēža kodoliem, kuru maksimālais vēža kodola garums ir 5 mm jebkurā vienā kodolā, vai 1–2 pozitīviem vēža kodoliem ar ≥ 50 % vēža iesaisti vienā kodolā, vai PSA blīvumu $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Devas un lietošanas veids

TOOKAD drīkst lietot tikai slimnīcā. Tās drīkst lietot tikai personāls, kas ir apmācīts asinsvadu fotodinamiskās terapijas (*Vascular-Targeted Photodynamic Therapy – VTP*) veikšanā.

Devas

Ieteicamā TOOKAD deva ir viena vienreizēja 3,66 mg/kg padeliporfīna deva.

TOOKAD tiek ievadītas kā fokālas VTP daļa. VTP procedūru veic vispārējā anestēzijā pēc taisnās zarnas sagatavošanas. Profilaktiskas antibiotikas un alfa-blokatorus var izrakstīt pēc ārsta ieskatiem. Nav ieteicama vienas un tās pašas daivas atkārtota ārstēšana vai prostatas kontralateralās daivas sekojoša ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Nav datu par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Paredzams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem padēlporfīna iedarbība būs spēcīgāka un/vai paildzināta. Ieteikumus par konkrētām devām nav iespējams sniegt. Lietojot TOOKAD pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

TOOKAD ir kontrindicētas pacientiem, kuriem diagnosticēta holestāze (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

TOOKAD renālā ekskrēcija ir minimāla, tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Šīs zāles satur kāliju. Tas jāņem vērā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Šiem pacientiem nav nepieciešams veikt īpašu devas pielāgošanu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

TOOKAD nav atbilstoša lietojuma zema riska lokalizēta prostatas vēža ārstēšanā pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

TOOKAD ir paredzētas intravenozai lietošanai. Ieteikumus par TOOKAD atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Izgaismošana TOOKAD fotoaktivācijai

Šķīdumu ievada intravenozas injekcijas veidā 10 minūšu laikā. Tad prostatu nekavējoties izgaismo 22 minūtes 15 sekundes ar lāzera gaismu pie 753 nm, kas piegādāta, izmantojot intersticiālas optiskās šķiedras no lāzera ierīces, kuras jauda ir 150 mW/cm šķiedras, piegādājot 200 J/cm enerģiju.

Optisko šķiedru pozicionēšanas plānošana jāveic procedūras sākumā, izmantojot procedūras vadīšanas programmatūru. Procedūras laikā optisko šķiedru skaits un garums tiek izvēlēts atkarībā no prostatas formas un izmēra, un optiskās šķiedras tiek transperineāli novietotas prostatas dziedzerī, izmantojot ultraskaņu, lai mērķa audos iegūtu gaismas blīvuma indeksu (GBI) ≥ 1 . Ārstēšanu nedrīkst veikt pacientiem, kuriem $GBI \geq 1$ nevar sasniegt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Iepriekšēja medicīniska iejaukšanās prostatā, kuras rezultātā var būt bojāts iekšējais urīna sfinkteris, ieskaitot prostatas transuretrālu rezekciju (*TURP*) labdabīgas prostatas hipertrofijas gadījumā. Pašreizēja vai iepriekšēja prostatas vēža ārstēšana.

Pacienti, kuriem diagnosticēta holestāze.

Rektālās iekaisīgās zarnu slimības paasinājums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jebkura slimība, kas izslēdz vispārējo anestēziju vai invazīvas procedūras.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēja lokalizēšana

Pirms ārstēšanas audzējs ir precīzi jālokālizē un jāapstiprina, ka tas ir vienpusējs, izmantojot augstas izšķirtspējas biopsijas stratēģijas, kas ir balstītas uz šobrīd pieejamo labāko praksi, piemēram, multiparametriskās MRI metodēm vai uz šabloniem balstītas biopsijas procedūrām.

Veiktajos klīniskajos pētījumos abu prostatas daivu vienlaicīga ārstēšana uzrādīja sliktākus rezultātus, un to nav ieteicams veikt.

Nepietiekamam skaitam pacientu tika veikta ipsilaterālās daivas atkārtota ārstēšana vai kontralaterālās daivas secīga ārstēšana, lai noteiktu otrās *TOOKAD-VTP* procedūras efektivitāti un drošumu.

Uzraudzība pēc *TOOKAD-VTP* veikšanas

Biopsijas dati vairāk nekā divus gadus pēc ārstēšanas ar *TOOKAD* ir ierobežoti, tāpēc ilgtermiņa efektivitāte nav noteikta. Ārstētās daivas 12 mēnešu un 24 mēnešu apsekojuma biopsijā ir atrastas audzēja paliekas, parasti ārpus ārstētās vietas, bet dažkārt arī nekrozes apgabalā.

Slimības progresēšanas gadījumā ir ierobežoti dati par ilgtermiņa rezultātiem un pēc *TOOKAD* lietošanas radušos vietēju sarētojumumu iespējamajām sekām.

Šobrīd ir pierādīts, ka *TOOKAD-VTP* attālina radikālas terapijas nepieciešamību un ar to saistīto toksicitāti. Lai noteiktu, vai *TOOKAD-VTP* ir ārstnieciska iedarbība daļai pacientu, ir nepieciešama ilgāka apsekošana.

Pēc *TOOKAD-VTP* veikšanas pacientiem ir jāveic digitāla rektāla izmeklēšana (DRI) un jākontrolē PSA līmenis serumā, ieskaitot PSA dinamikas novērtējumu (PSA divkārtēšanās laiku un PSA ātrumu). PSA jāpārbauda ik pēc 3 mēnešiem pirmajos 2 gados pēc *VTP* veikšanas un pēc tam reizi 6 mēnešos, lai novērtētu PSA dinamiku (PSA dubultošanās laiku (DL), PSA ātrumu). Taisnās zarnas digitālo izmeklējumu (DRI) ieteicams veikt vismaz vienreiz gadā un biežāk, ja tas ir klīniski pamatots. Pēc 2–4 gadiem un pēc 7 gadiem pēc *VTP* veikšanas ieteicama plānveida biopsija, veicot papildu biopsiju, pamatojoties uz klīnisko/PSA novērtējumu. Var izmantot mpMRI, lai uzlabotu lēmumu pieņemšanu, bet šobrīd tas neaizstāj biopsijas veikšanu. Pozitīvu biopsiju gadījumā pacientiem, kuri pārsniedz zema riska slimības sliekšni (t. i., GS > 6, > 3 pozitīvi kodoli vai jebkura atsevišķa kodola garums > 5mm), ir jāsaņem ieteikums veikt radikālu terapiju.

Radikāla terapija pēc *VTP* procedūras

Sekojošas radikālās terapijas (operācijas vai staru terapijas) drošums un efektivitāte nav skaidra. Ir pieejama tikai ierobežota informācija par radikālas prostatektomijas drošumu un efektivitāti pēc *TOOKAD-VTP* veikšanas. Nelielās ķirurģiskās sērijveida procedūrās ir ziņots par T3 audzējiem, pozitīvām robežvērtībām un impotenci. Pivotalā Eiropas III fāzes pētījuma 24 mēnešos nevienam pacientam pēc *TOOKAD-VTP* veikšanas netika veikta radikāla staru terapija.

Fotosensitivitāte

Pēc *TOOKAD-VTP* veikšanas pastāv ādas un acu fotosensitivitātes risks, kas saistīts ar gaismas iedarbību.

Lai mazinātu ādas un acu bojājumu risku, ir svarīgi, lai visi pacienti 48 stundas pēc procedūras veikšanas ievērotu tālāk minētos piesardzības pasākumus.

Pacientiem jāizvairās no tiešu saules staru iedarbības (arī caur logiem) un jebkuriem spilgtiem gaismas avotiem gan iekštelpās, gan laukā. Tas ietver sauļošanās, spilgtus datoru monitoru ekrānus un medicīnisko izmeklējumu gaismas, piemēram, oftalmoskopus, otoskopus un endoskopijas iekārtas 48 stundas pēc *VTP* procedūras veikšanas.

Saules aizsargkrēmi neaizsargā pret tuvu infrasarkanu staru iedarbību un tāpēc nenodrošina pietiekamu aizsardzību.

Ja pacients slimnīcā ziņo par diskomforta sajūtu ādā vai acīs, samaziniet apgaismojuma līmeni un ievērojiet papildu piesardzības pasākumus, lai pasargātu pacientu no mākslīgās un dabiskās gaismas.

Pirmās 12 stundas pēc *VTP* procedūras

Pacientam jālieto aizsargbrilles un jāatrodas medicīniskā uzraudzībā vismaz 6 stundas telpā ar samazinātu apgaismojumu.

Pēc ārsta ieskatiem pacients var tikt izrakstīts tās pašas dienas vakarā.

Pacientam jāuzturas vidē ar samazinātu apgaismojumu, bez tiešas dienasgaismas iedarbības uz ādu un acīm. Pacients drīkst izmantot tikai kvēlspuldzes, kuru maksimālā jauda ir 60 vati vai ekvivalents stiprums (t. i., 6 vati LED spuldzēm, 12 vati luminiscējošām energoefektīvajām spuldzēm).

Pacients drīkst skatīties televīziju no attāluma, kas nav mazāks par 2 metriem, un pēc 6 stundām drīkst izmantot elektroniskas ierīces, piemēram, viedtālrunus, planšētdatorus un datorus. Ja pacientiem dienasgaismas laikā jāiet laukā, viņam jāvalkā aizsargājošs apģērbs un aizsargbrilles ar augstu aizsardzības līmeni, lai pasargātu ādu un acis.

12–48 stundas pēc VTP procedūras

Pacients drīkst iet laukā dienasgaismas stundās, bet viņam ir jāuzturas tikai ēnā vai jāiet laukā tikai tad, kad ir apmācies. Pacientam ir jānēsā tumšas krāsas drēbes un jāievēro piesardzība, pakļaujot rokas un seju saules iedarbībai.

Pacients drīkst atgriezties normālā režīmā un uzturēties tiešos saules staros 48 stundas pēc procedūras.

Pacienti, kuriem ir fotosensitīvais dermatīts, ādas slimības, piemēram, porfirija, vai anamnēzē paaugstināta jutība pret saules stariem, nav saņēmuši TOOKAD klīniskajos pētījumos. Tomēr īsais TOOKAD iedarbības ilgums nozīmē, ka paredzamais paaugstinātas fototoksicitātes risks ir zems ar nosacījumu, ka šie pacienti stingri ievēro piesardzības pasākumus pret gaismas iedarbību.

Pacientiem, kuri ir saņēmuši intraokulāru *anti-VEGF* terapiju, var būt papildu acu fotosensitivitātes risks. Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši *VEGF* terapiju, īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai 48 stundas pēc TOOKAD injekcijas pasargātu acis no gaismas. TOOKAD vienlaicīga lietošana ar sistēmiskiem *VEGF* inhibitoriem nav ieteicama.

Informāciju par mijiedarbību ar fotosensibilizējošām zālēm skatīt 4.5. apakšpunktā.

Erekcijas traucējumi

Erekcijas traucējumi var rasties pat tad, ja neveic radikālu prostatektomiju.

Nelieli erekcijas traucējumi ir iespējami drīz pēc procedūras veikšanas, un tie var ilgt vairāk nekā 6 mēnešus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ekstraprostatiska nekroze

Periprostatiskajos taukos var būt ekstraprostatiska nekroze, kas nav saistīta ar klīniskajiem simptomiem.

Masīva ekstraprostatiska nekroze, kas radusies nepareizas lāzera kalibrēšanas vai optisko šķiedru novietojuma dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādējādi pastāv iespējams blakus esošo struktūru, piemēram, urīnpūšļa un/vai taisnās zarnas, bojājumu risks, kā arī taisnās rektouretrālās vai ārējās fistulas attīstības risks. Vienā gadījumā nepareiza šķiedru novietojuma dēļ ir radusies urīnceļu fistula.

Lai samazinātu klīniski nozīmīgas ekstraprostatiskās nekrozes risku, iekārta ir rūpīgi jākalibrē, kā arī jāizmanto procedūras vadīšanas programmatūra.

Urīna aizture/urīnizvadkanāla striktūra

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir urīnizvadkanāla striktūra vai urīnizvades plūsmas problēmas, pēc TOOKAD-VTP procedūras var būt paaugstināts sliktas urīnizvades plūsmas un urīna aiztures risks. Urīna aizture tūlīt pēc procedūras ir saistīta ar pārejošu prostatas tūsku, un parasti bija nepieciešama tikai īslaicīga atkārtota kateterizācija.

Vāja urīnizvades plūsma urīnizvadkanāla striktūras dēļ attīstījās dažus mēnešus pēc procedūras. Atsevišķos gadījumos bulbārais novietojums liecināja par to, ka stenozi izraisīja urīnpūšļa

kateterizācija. Citos gadījumos urīnizvadkanāla stenoze, iespējams, bija novēlotas TOOKAD-VTP procedūras izraisītas nekrozes sekas.

Lai gan šādus pacientus izslēdza no klīniskajiem pētījumiem, pacientiem ar iepriekšēju stenozi var rasties paaugstinātas stenozes risks pēc TOOKAD-VTP procedūras (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Urīna nesaturēšana

Sfinktera bojājumu risku var mazināt, rūpīgi plānojot šķiedru novietojumu, izmantojot procedūras vadīšanas programmatūru. Smaga ilgstoša urīna nesaturēšana tika novērota pacientiem, kuriem iepriekš tika veikta transuretrāla prostatektomija (TURP). Šis notikums netika uzskatīts par saistītu ar kļūdaini veiktu procedūru, bet gan ar jau esošu iekšējā urīnizvadkanāla sfinktera bojājumu, ko bija izraisījusi TURP. TOOKAD-VTP procedūra ir kontrindicēta pacientiem, kuriem iepriekš ir veiktas jebkādas prostatas ķirurģiskas procedūras, kuru gaitā, iespējams, ir bojāts iekšējais urīnpūšļa sfinkteris, ieskaitot prostatas transuretrālu prostatektomiju (TURP), kas veikta labdabīgas prostatas hipertrofijas ārstēšanas nolūkā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Iekaisīga zarnu slimība

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir aktīva rektāla iekaisīga zarnu slimība vai jebkura slimība, kas var paaugstināt taisnās rektouretrālās fistulas veidošanās risku, TOOKAD-VTP jālieto tikai pēc rūpīga klīniska novērtējuma (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar asinsreces traucējumiem

Pacientiem ar asinsreces traucējumiem var attīstīties pārmērīga asiņošana, kas saistīta ar optisko šķiedru novietošanai nepieciešamās adatas ievietošanu. Tas var izraisīt arī zilumus, hematūriju un/vai lokālas sāpes. Nav sagaidāms, ka asinsreces aizkavēšanās samazinās TOOKAD-VTP terapijas efektivitāti, tomēr ieteicams, lai asinsreci ietekmējošu zāļu lietošana tiktu pārtraukta pirms VTP procedūras un uzreiz pēc VTP procedūras (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem, kuru uzturā kontrolē kālija līmeni

Šīs zāles satur kāliju, un parasti deva (3,66 mg/kg) ir mazāka par 1 mmol (39 mg), t. i., tās būtībā ir "kāliju nesaturošas". Tomēr šis līmenis tiks pārsniegts pacientiem, kuri ir smagāki par 115 kg. Tas jāņem vērā pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kuru uzturā kontrolē kālija līmeni, gadījumā, ja kālija līmeņa paaugstināšanās serumā tiktu uzskatīta par kaitīgu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

OATP1B1 un OATP1B3 transportproteīni

In vitro pētījumi liecina, ka nav ticams, ka TOOKAD lietošana terapeitiskās koncentrācijās inhibētu citohroma P450 enzīmus, tomēr tās varētu inhibēt OATP1B1 un OATP1B3 transportproteīnus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība nav klīniski pētīta, taču nevar izslēgt īslaicīgu OATP1B1 un OATP1B3 vienlaikus ievadīto substrātu koncentrācijas palielināšanos plazmā. TOOKAD infūzijas veikšanas dienā un vismaz 24 stundas pēc lietošanas ir jāizvairās no tādu zāļu lietošanas, kas ir OATP1B1 vai OATP1B3 substrāti (repaglinīds, atorvastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns, bosentāns, gliburīds), kuriem ir novērojamas smagas blakusparādības atkarībā no koncentrācijas. Vienlaicīga lietošana jāveic piesardzīgi, un ir ieteicama rūpīga uzraudzība.

Fotosensibilizatori

Zāļu ar potenciālu fotosensibilizējošu iedarbību (piemēram, tetraciklīnu, sulfonamīdu, hinolonu, fenotiazīnu, sulfonilurīnvielu hipoglikemizējošo līdzekļu, tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, griseofulvīna vai amiodarona) lietošana ir jāpārtrauc vismaz 10 dienas pirms procedūras ar TOOKAD un vismaz 3 dienas pēc procedūras veikšanas, vai arī tās ir jāaizstāj ar citu terapiju bez fotosensibilizējošām īpašībām. Ja nav iespējams pārtraukt fotosensibilizējošu zāļu (piemēram, amiodarona) lietošanu, pacients ir jāinformē par paaugstinātu jutību pret saules gaismu, un viņam, iespējams, ilgāku laiku var būt jāizvairās no tiešas gaismas iedarbības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Antikoagulanti un prettrombocītu līdzekļi

Antikoagulantu un zāļu, kas samazina trombocītu agregāciju (piemēram, acetilsalicilskābes), lietošana jāpārtrauc vismaz 10 dienas pirms procedūras ar TOOKAD. Zāļu, kas novērš vai samazina trombocītu agregāciju, lietošanu nedrīkst uzsākt ātrāk par 3 dienām pēc procedūras veikšanas.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija

Ja pacientam ir seksuālas attiecības ar sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, viņam un/vai viņa partnerei 90 dienas pēc VTP procedūras veikšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās.

Grūtniecība un barošana ar krūti

TOOKAD nav paredzētas sievietēm ārstēšanai.

Fertilitāte

Nav pārbaudīta padēlīporfīna reproduktīvā toksicitāte un ietekme uz fertilitāti.

Tomēr dzīvniekiem ir novēroti visi spermatogēnēzes posmi. Minimālu semiferozā epitēlija deģenerāciju reģistrēja arī vienam tēviņam ar vakuolizāciju, kas saņēma lielu zāļu devu. Visas šīs izmaiņas tika uzskatītas par nejaušām un, iespējams, saistītām ar intravenozo ievadīšanas procedūru.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TOOKAD neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, tā kā procedūra ietver vispārējo anestēziju, pacientiem nevajadzētu veikt sarežģītus uzdevumus, piemēram, vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, līdz 24 stundām pēc vispārējās anestēzijas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības II un III fāzes klīniskajos pētījumos bija urīnizvades un reproduktīvās sistēmas traucējumi: dizūrija (25,1 %), erekcijas traucējumi (21,1 %), hematūrija (19,6 %), starpenes sāpes/hematoma (15,3 %), urīna aizture (13,3 %), neatliekama vajadzība urinēt (9,0 %), polakiūrija (7,3 %), urīnizvadkanāla infekcija (5,5 %), nesaturēšana (5,3 %) un ejakulācijas mazspēja (5,0 %).

Tika novērotas arī nespecifiskas blakusparādības, iespējams, saistībā ar vispārējo anestēziju: pārejoša vispārēja amnēzija, bradikardija, sinusa aritmija, priekškambaru mirdzēšana, hipotensija, bronhu spazmas, rīkles iekaisums, elpceļu nosprostošanās, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, pireksija, procedurālā hipotensija. Tika ziņots arī par dažiem hepatotoksicitātes (1,5 %) gadījumiem, piemēram, transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Visos gadījumos blakusparādību intensitāte bija mērena.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ziņotās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā pēc orgānu klases un biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

1. tabula. Kopsavilkums par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar TOOKAD un/vai pētījuma ierīci un/vai pētījuma procedūru apvienotajā drošuma analizē (N=398)

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Dzimumceļu un urīnceļu infekcija ¹
	Retāk	Prostatas abscess
Psihiskie traucējumi	Retāk	Pavājināta dzimumtieksme
		Afektīvie traucējumi
		Enkopreze
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	Galvassāpes
		Reibonis
		Išiass
		Sensorie traucējumi
		Formikācija
Acu bojājumi	Retāk	Acs kairinājums
		Fotofobija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hematoma
		Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Retāk	Aizdusa pie fiziskas slodzes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Hemoroīdi
		Anorektāls diskomforts ²
		Sāpes vēderā
		Asiņošana no taisnās zarnas ³
	Retāk	Diskomforta sajūta vēderā
		Patoloģiski izkārnījumi
		Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatotoksicitāte ⁴
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Ekhimoze
	Retāk	Izsitumi
		Eritēma
		Sausa āda
		Nieze
		Ādas depigmentācija
		Ādas reakcija
Muskuļu un saistaudu bojājumi	Bieži	Sāpes mugurā ⁵
	Retāk	Sāpes cirkšņos
		Muskuļu asiņošana
		Hemartroze
		Skeleta un muskuļu sistēmas sāpes
		Sāpes ekstremitātēs
		Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Hematūrija		
Dizūrija ⁶		
Miega traucējumi ⁷		
Bieži	Uretras stenoze	
	Urīna nesaturēšana ⁸	
Retāk	Urīnvada asiņošana	
	Urīnizvadkanāla asiņošana	
	Urīnceļu traucējumiem	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Ļoti bieži	Starpenes sāpes ⁹
		Vīriešu seksuālā disfunkcija ¹⁰
	Bieži	Prostatīts

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība		
		Dzimumorgānu sāpes ¹¹		
		Prostatas sāpes ¹²		
		Hematospermija		
	Retāk	Dzimumorgānu asiņošana		
		Dzimumlocekļa pietūkums ¹³		
		Prostatas asiņošana		
		Sēklinieku pietūkums		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks		
	Retāk	Astēnija		
		Sāpes katetra ievietošanas vietā		
		Lāzera ierīces kļūme		
		Zilums infūzijas veikšanas vietā		
		Mezglis		
		Sāpes		
		Eritēma lietošanas vietā		
Izmeklējumi	Bieži	Asinsreces traucējumi ¹⁴		
	Retāk	Paaugstināts asins laktāta dehidrogenāzes līmenis		
		Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs		
		Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis asinīs		
		Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs		
		Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs		
		Pazemināts kālija līmenis asinīs		
		Palielināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis		
		Palielināts neitrofilo leukocītu skaits		
		Paaugstināts PSA līmenis		
		Ķermeņa masas zudums		
		Palielināts balto asins ķermenīšu skaits		
		Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Starpenes trauma ¹⁵
			Retāk	Atkārtota ķirurģiskās procedūras veikšana
Kontūzija				
Urīna noplūde pēc procedūras veikšanas				
Sāpes procedūras laikā				
Urīna izdalīšanās pēc procedūras veikšanas				
Kritiens				

Šie termini apzīmē saistītu notikumu grupu, kas raksturo slimību, nevis vienu notikumu.

¹ Nieru un urīnceļu infekcija (urīnceļu infekcija, orhīts, epididimīts, cistīts).

² Anorektāls diskomforts (proktalģija, taisnās zarnas tenesms).

³ Asiņošana no taisnās zarnas (anālā asiņošana).

⁴ Hepatotoksicitāte (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis).

⁵ Sāpes mugurā (starpkriemeļu disku protrūzija).

⁶ Dizūrija (sāpes urīnpūslī, urīnpūšļa spazmas, urīnpūšļa hipertoniya, urīnizvadkanāla spazmas, sāpes urīnceļos).

⁷ Miega traucējumi (neatliekama vajadzība urinēt, polakiūrija, niktūrija, samazināta urīnizvades plūsma, urīnizvades traucējumi).

⁸ Urīna nesaturēšana (neatliekama vajadzība urinēt, nesaturēšana, stresa izraisīta urīna nesaturēšana).

⁹ Sāpes starpenē (iegurņa sāpes).

- ¹⁰ Vīriešu seksuālā disfunkcija (erekcijas traucējumi, ejakulācijas mazspēja, dispareūnija, ejakulācijas traucējumi, hipospermija, sāpīga ejakulācija, retrogrādā ejakulācija, seksuāla disfunkcija, spermas tūlpuma samazināšanās).
- ¹¹ Dzimumorgānu sāpes (dzimumlocekļa sāpes, sēklinieku sāpes, sēklinieku maisiņa sāpes, neinfekcijas orhīts, sēklas vada iekaisums, dzimumorgānu kontūzija).
- ¹² Prostatas sāpes (prostatīts, prostatas darbības traucējumi, prostatas fibroze).
- ¹³ Dzimumlocekļa pietūkums (balanopostīts).
- ¹⁴ Asinsreces traucējumi (palielināts fibrīna D dimērs, pagarināts aPTT periods, paaugstināts INR līmenis).
- ¹⁵ Starpenes trauma (pēcoperācijas hematoma, nekroze, starpenes hematoma, iegurņa hematoma).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Erekcijas traucējumi

III fāzes Eiropas pētījumā 60 (30,5 %) pacientiem grupā, kuri lietoja *TOOKAD-VTP*, tika novēroti erekcijas traucējumi un 16 (8,1 %) pacientiem novēroja ejakulācijas mazspēju. Erekcijas traucējumi vairāk nekā 6 mēnešus bija 53 (26,9 %) pacientiem, tostarp 34 (17,3 %) pacientiem erekcijas traucējumi līdz pētījuma beigām nebija novērsti. Analizējot tikai pacientus, kuriem tika veikta vienas pusējas *VTP*, 33 (16,8 %) pacientiem vairāk nekā 6 mēnešus bija erekcijas traucējumi, tai skaitā 17 (8,6 %) pacientiem erekcijas traucējumi līdz pētījuma beigām nebija novērsti.

Urīna aizture

III fāzes Eiropas pētījumā 30 (15,2 %) pacientiem tika novērota urīna aizture. Vidējais laiks, līdz sākās urīna aizture, bija 3 dienas (1–417). Vidējais ilgums bija 10 dienas (1–344).

Dzimumceļu un urīnceļu infekcijas

Visbiežāk sastopamās infekcijas ir orhīts, epididimīts un urīnceļu infekcijas, tai skaitā cistīts. III fāzes Eiropas pētījumā 20 (10,2 %) pacientiem *TOOKAD-VTP* grupā bija dzimumceļu un urīnceļu infekcija. 5 (2,5 %) pacientiem infekcija tika uzskatīta par nopietnu. Vidējais laiks, līdz sākās dzimumceļu un urīnceļu infekcijas, bija 22,5 dienas (4-360). Vidējais ilgums bija 21 dienas (4-197).

Urīna nesaturēšana

III fāzes Eiropas pētījumā 25 (12,7 %) pacientiem bija urīna nesaturēšana (ieskaitot nesaturēšanu, stresa izraisīta urīna nesaturēšanu un neatliekamam vajadzību urinēt). Vidējais laiks, līdz sākās urīna nesaturēšana, bija 4 dienas (1-142). 18 pacientiem šī nevēlamā blakusparādība tika novērsta vidēji pēc 63,5 dienām (1-360), un 7 pacientiem šī nevēlamā blakusparādība pētījuma beigās vēl turpinājās. Tikai vienam (0,5 %) pacientam bija smaga (3. pakāpes) urīna nesaturēšana. Nevienam no šiem pacientiem nevajadzēja veikt operāciju nesaturēšanas ārstēšanai.

Starpenes trauma, sāpes starpenē un prostatīts

Kontrolētā III fāzes Eiropas pētījumā starpenes traumu un sāpes starpenē novēroja 46 (23,4 %) pacientiem. Dažos gadījumos, lai novērstu sāpes starpenē vai anorektālo diskomfortu, bija nepieciešami pretsāpju līdzekļi. Vienam pacientam bija 3. pakāpes sāpes starpenē, kas sākās 35 nedēļas pēc *VTP* procedūras veikšanas un ilga apmēram 35 nedēļas, līdz tās izzuda bez sekām.

Kontrolētā III fāzes Eiropas pētījumā prostatītu novēroja 7 (3,6 %) pacientiem. Vienam pacientam bija 3. pakāpes prostatīts, ko uzskatīja par nopietnu un kas sākās 4 nedēļas pēc *VTP* procedūras un ilga apmēram 31 dienu, līdz izzuda bez sekām.

Uretras stenoze

Pivotālā III fāzes Eiropas pētījumā vidēji smaga vai smaga uretras stenoze attīstījās 2 (1,0 %) pacientiem 5–6 mēnešus pēc procedūras veikšanas. Tāpēc bija nepieciešama uretras dilatācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas nevēlamās blakusparādības II fāzes prostatas vēža pētījumos un īpašā reģistrācija

Ekstraprostatiska nekroze

Divi masīvas ekstraprostatiskās nekrozes gadījumi radās nepareizas lāzera kalibrēšanas dēļ, bet tas neatstāja klīniskas sekas. Viens ārējas uretrālas fistulas gadījums radās nepareiza šķiedru novietojuma dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fototoksicitāte

Pacientam, kurš tika ārstēts ar 2 mg/kg TOOKAD, vienā gadījumā tika ziņots par 3. pakāpes išēmisku optisko neiropatiju 33 dienas pēc VTP procedūras veikšanas. Tā atrisinājās ar nelielu defektu redzes laukā.

Prostatas abscess

Latīņamerikā veiktā pētījumā tika ziņots par vienu smagu nevēlamu prostatas abscesa gadījumu pacientam, kuram tika veikta vienusējā VTP procedūra. Gadījums tika atrisināts trīs dienu laikā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālistus lūdz ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9 Pārdozēšana

Ir pieejama ierobežota klīniskā informācija par pārdozēšanu, kas saistīta ar TOOKAD. Veseli indivīdi ir bijuši pakļauti līdz 15 mg/kg dikālija padeliporfīna (kas atbilst 13,73 mg/kg padeliporfīna) devai bez gaismas aktivācijas, un 23 pacienti tika ārstēti ar 6 mg/kg dikālija padeliporfīnu (kas atbilst 5,49 mg/kg padeliporfīna) bez nozīmīgām drošuma problēmām.

Tomēr ir iespējama fotosensibilizācijas paildzināšanās, un piesardzības pasākumi pret gaismas iedarbību jāveic vēl 24 stundas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lāzera gaismas pārmērīga lietošana var palielināt nevēlamas ekstraprostatiskās nekrozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Sensibilizatori, ko izmanto fotodinamiskajā/staru terapijā, ATĶ kods: L01XD07

Darbības mehānisms

Padeliporfīns tiek aizturēts asinsvadu sistēmā. Kad to aktivē ar 753 nm viļņu garuma lāzera gaismu, padeliporfīns izraisa patofizioloģisku notikumu kaskādi, kas dažu dienu laikā izraisa fokālu nekrozi. Aktivācija izgaismotajos audzēja asinsvados rada skābekļa radikāļus ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$), kuri izraisa lokālu hipoksiju, kas ierosina slāpekļa oksīda ($\bullet\text{NO}$) radikāļu atbrīvošanos. Rezultātā rodas pārejoša artērijas vazodilatācija, kas izraisa vazokonstriktora, endotelīna-1, atbrīvošanos. Tā kā skābekļa radikāļi strauji uzbrūk $\bullet\text{NO}$ radikāļiem, vienlaikus ar artēriju sašaurināšanos veidojas reaktīvas slāpekļa formas (RSF) (piemēram, peroksinitrīts). Turklāt uzskata, ka traucētā deformējamība veicina eritrocītu agregāciju un asins recekļu veidošanos pie arteriālās apgādes (barošanas artērijām) un audzēja mikrocirkulācijas savienojuma, kā rezultātā rodas audzēja asinsvadu oklūzija. To pastiprina RSF izraisīta endotēlija šūnu apoptoze un pašattīstošas audzēju šūnu nekrozes sākšanās membrānas peroksidēšanas dēļ.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar lokalizētu prostatas vēzi, kuri saņēma TOOKAD-VTP, 7. dienā veiktā magnētiskās rezonanses attēlveidošanā (MRA) tika novērota nekroze. Pastāvēja korelācija starp kopējo piegādāto enerģiju un nekrozes apjomu, kas novērots 7. dienā. GBI atbilst apgaismoto šķiedru galu kumulatīvā garuma attiecībai (cm) pret mērķa zonas tilpumu (cm^3). Mērķa zona atbilst daivai, kurā ir pozitīvas

biopsijas. Tās apjomu mēra pēc prostatas kontūras noteikšanas, izmantojot procedūras vadīšanas programmatūru. II fāzes pētījumos ārstēšanas apstākļi, kas atbilst $GBI \geq 1$, bija saistīti ar mērķa zonas vidējo nekrozes līmeni $89\% \pm 20,75$ vienpusējai ārstēšanai 7. dienā. $GBI \geq 1$, šķiet, saistīts ar lielāku nekrozes apjomu 7. dienā veiktā MRA un lielāku pacientu daļu ar negatīvu biopsiju pēc 6 mēnešiem, salīdzinot ar $GBI < 1$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Netika novērota būtiska korelācija starp prostatas nekrozes procentuālo daudzumu 7. dienā veiktā MRA un negatīvas prostatas biopsijas iespējamību apsekošanā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

III fāzes pētījums (PCM301)

Pivotālā atklātā III fāzes pētījumā (PCM301), kas tika veikts 10 Eiropas valstīs, 413 pacienti randomizēti tika iekļauti *TOOKAD-VTP* grupā vai aktīvās uzraudzības (AU) grupā.

Galvenie iekļaušanas kritēriji bija zema riska prostatas vēzis ar maksimālo Glīsona prostatas adenokarcinomas skaitli $3 + 3$, no diviem līdz trim attiecībā uz vēzi pozitīviem kodoliem un maksimālo vēža kodola garumu 5 mm jebkurā kodolā (vismaz 3 mm pacientiem ar tikai vienu pozitīvu kodolu), klīniskā stadijā līdz T2a, $PSA \leq 10$ ng/ml, prostatas tilpums vienāds vai lielāks par 25 cm^3 un mazāks par 70 cm^3 .

Galvenie izslēgšanas kritēriji bija jebkāda iepriekšēja vai pašreizēja prostatas vēža ārstēšana, jebkura ķirurģiska iejaukšanās labdabīgas prostatas hipertrofijas gadījumā, paredzamais dzīves ilgums mazāks par 10 gadiem, slimības, kas izslēdz vispārējo anestēziju.

VTP procedūru veica šādi: 10 minūtes intravenozi tika ievadīti 4 mg/kg *TOOKAD*, kam sekoja 22 minūtes 15 sekundes ilga izgaismošana ar 753 nm lāzera gaismu pie 200 J/cm šķiedras, ko ievadīja, izmantojot intersticiālas optiskās šķiedras, kuras tiek transperineāli ievadītas prostatas dziedērī. Vienpusējas slimības gadījumā bija jāpiemēro vienas daivas fokāla ārstēšana. Divpusējas slimības gadījumā (kas atklāta ievadīšanas vai uzraudzības laikā) bija jāizmanto divpusēja ārstēšana vai nu vienlaicīgi, vai secīgi. Tika atļauta atkārtota to daivu ārstēšana, kurās 12 mēnešu apsekošanas pārbaudē tika konstatēts vēzis.

AS ietvēra sērijveida absolūtos PSA mērījumus un ar ultraskaņu vadītu prostatas biopsiju pēc 12 un 24 mēnešiem.

Pētījumam bija divi *TOOKAD-VTP* papildu primārie mērķa kritēriji, salīdzinot ar AS:

- A: Noteikta vēža neesamības biežums, balstoties uz histoloģijas rezultātiem pēc 24 mēnešiem,
- B: Neveiksmīgas ārstēšanas biežuma atšķirība, kas saistīta ar novēroto slimības progresēšanu no prostatas vēža ar zemu risku līdz mērenam vai augstākam riskam. Mērena/augstāka riska prostatas vēzis tika definēts pēc jebkuras no šīm pazīmēm: > 3 kodoli, kas ir nepārprotami pozitīvi attiecībā uz vēzi; Glīsona skaitļa primārais vai sekundārais modelis ≥ 4 ; vismaz 1 vēža kodola garums > 5 mm; $PSA > 10$ ng/ml 3 secīgos mērījumos; T3 prostatas vēzis; metastāzes; ar prostatas vēzi saistīta nāve.

Visiem pacientiem sākotnējais rādītājs bija Glīsona skaitlis $\leq 3 + 3$.

Katrā tabulā ir arī sniegti pacientu rezultāti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem (pacientiem ar vienpusēju zemas riska lokalizētu prostatas vēzi izslēdza ļoti zemu risku)

2. tabulā sniegti sākotnējie raksturlielumi sadalījumā pēc pētījuma grupas.

2. tabula. PCM301 – Sākotnējie raksturlielumi sadalījumā pēc grupas – populācija, kurai paredzēta ārstēšana (*Intention-To-Treat – ITT*), un pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem

Raksturlielums	ITT populācija		Pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem	
	TOOKAD-VTP grupa N = 206	AU grupa N = 207	TOOKAD-VTP grupa N = 80	AU grupa N = 78
Vecums (gadi)				
Vidēji (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Diapazons: min.; maks.	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Pacienti vecumā > 75 gadiem, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Vienpusēja slimība, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Abpusēja slimība, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Nav piemērojams	Nav piemērojams
Klīniskās stadijas				
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)
Kopējais pozitīvo kodolu skaits				
Vidēji (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Diapazons: min.; maks.	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Noteiktais prostatas tilpums (cm³)				
Vidēji (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Diapazons: min.; maks.	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Vidēji (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Diapazons: min.; maks.	0,1; 10,0	0,5; 10,0	1,0; 10,0	3,1; 10,0

No 206 pacientiem, kas tika randomizēti TOOKAD-VTP grupā, 10 pacienti nesaņēma ārstēšanu tādu iemeslu dēļ kā pētījuma atsaukšana, atbilstība izslēgšanas kritērijiem, neatbilstība un citi medicīniski notikumi.

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji visā prostatas dziedzerī un ārstētajā daivā (*ITT* populācija un pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem) ir aprakstīti 3. tabulā..

3. tabula. PCM301 – Papildu primārie efektivitātes mērķa kritēriji – Viss prostatas dziedzeris un ārstētā(s) daiva(s)* – ITT populācija un pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem

Subjektu skaits	ITT populācija		Pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem	
	TOOKAD-VTP grupa N = 206	AS grupa N = 207	TOOKAD-VTP grupa N = 80	AS grupa N = 78
A: Noteikta vēža neesamības biežums, balstoties uz histoloģijas rezultātiem pēc 24 mēnešiem				
Negatīva biopsija, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^c	8 (10,3) ^c
Negatīva biopsija ārstētajā daivā*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Nav biopsijas rezultāta, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Subjekti, kuriem radikālās terapijas rezultātā netika veikta biopsija, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Citi iemesli ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Pozitīva biopsija, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Pozitīva biopsija ārstētajā daivā*, n (%)	39(18,9)	81(39,1)	17(21,3)	33(42,3)
^a Riska attiecība (95 % CI) = 3,62 (2,50; 5,26); p vērtība < 0,001				
^b Riska attiecība (95 % CI) = 3,24 (2,41; 4,36); p vērtība < 0,001				
^c No 60 pacientiem, kuriem tika veikta radikāla terapija, 5 pacientiem pēc 24 mēnešiem tika veikta biopsija				
^d Piemēram: pētījuma atsaukšana, medicīnisks iemesls, pacienta atteikums				
^e Riska attiecība (95 % CI) = 4,39 (2,18; 8,83); p vērtība < 0,001				
^f Riska attiecība (95 % CI) = 4,61 (2,60 ; 8,16) ;p vērtība < 0,001				
B: Neveiksmīgas ārstēšanas biežuma atšķirība, kas saistīta ar novēroto slimības progresēšanu				
Pacientu skaits, kuriem slimība bija progresējusi pēc 24 mēnešiem, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Slimības progresēšana līdz Glīsona skaitlim ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Pacientu skaits, kuriem slimība ārstētajā daivā* bija progresējusi pēc 24 mēnešiem, n (%)	24(11,7) ⁱ	90(43,5) ⁱ	7(8,8) ^j	39(50,0) ^j
^g Koriģētā riska attiecība (95 % CI) = 0,34 (0,24; 0,46); p vērtība ≤ 0,001				
^h Koriģētā riska attiecība (95 % CI) = 0,31 (0,20; 0,50); p vērtība ≤ 0,001				
ⁱ Koriģētā riska attiecība (95 % CI) = 0,17 (0,12; 0,27); p vērtība ≤ 0,001				
^j Koriģētā riska attiecība (95 % CI) = 0,11 (0,05; 0,25); p vērtība ≤ 0,001				

* Ārstētā(s) daiva(s) AS grupā tika definēta(s) kā daiva(s), kurā(s) sākotnēji bija slimība.

Sekundārais mērķis bija noteikt starpību starp abām grupām attiecībā uz sekojošas prostatas vēža radikālās terapijas rādītāju. No 58 pacientiem, kuriem TOOKAD-VTP grupā slimība bija progresējusi, tikai 11 tika veikta radikāla terapija, 18 pacientiem tika veikta otra VTP procedūra, un 29 pacienti pētījuma beigās nebija saņēmuši turpmāku ārstēšanu. No 121 pacienta, kuriem AS grupā slimība bija progresējusi, 54 tika veikta radikāla terapija, un 67 pacienti pētījuma beigās nebija saņēmuši turpmāku ārstēšanu. Pacientiem AS grupā netika piedāvāta sekojoša VTP. Novērtējot vispārējo panesamību līdz 24. mēnesim, pēcreģistrācijas pacienti, kuriem tika veikta radikāla terapija, arī tika iekļauti prostatas simptomu un erektilās funkcijas novērtēšanā.

4. tabula. PCM301 – Pacientu skaits, kuriem tika veikta radikāla ārstēšana 24 mēnešu laikā – ITT populācija un pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem

Raksturlielums	ITT populācija		Pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem	
	TOOKAD-VTP grupa N = 206	AS grupa N = 207	TOOKAD-VTP grupa N = 80	AS grupa N = 78
Pacientu skaits, kuriem tika uzsākta radikāla ārstēšana, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Pacientu skaits, kuriem tika uzsākta radikāla ārstēšana pēc slimības progresēšanas, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Ietekme uz urīnceļu saslimstību (IPSS) un erektilo funkciju (IIEF) pēc TOOKAD-VTP

Kā parādīts 5. tabulā, PCM301 pētījumā Starptautiskais prostatas simptomu rādītājs (IPSS) liecināja par mērenu pieaugumu 7 dienas pēc VTP procedūras veikšanas gan ITT populācijā, gan pacientiem, kuri atbilst indikāciju kritērijiem. Šie rezultāti uzlabojās 3. mēnesī un sasniedza sākotnējos rādītājus 6. mēnesī, turpinot uzlaboties līdz 24. mēnesim. Aktīvās novērošanas (AS) grupā IPSS rādītājs laika gaitā nedaudz pasliktinājās līdz 24. mēnesim.

5. tabula. PCM301 – Ietekme uz urīnceļu saslimstību (IPSS) – ITT populācija un pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem

	ITT populācija				Pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem			
	TOOKAD-VTP grupa		AS grupa		TOOKAD-VTP grupa		AS grupa	
	n	Vidējais rādītājs	n	Vidējais rādītājs	n	Vidējais rādītājs	n	Vidējais rādītājs
Sākotnējais rādītājs	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
7. diena	180	14,8 (8,64)	Nav piemērojams		72	14,2 (8,89)	Nav piemērojams	
3. mēnesis	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
6. mēnesis	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
12. mēnesis	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
24. mēnesis*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Pacienti, kuriem tika veikta radikāla terapija, ir iekļauti 24. mēneša rādītājos.

Kā parādīts 6. tabulā, PCM301 pētījuma VTP grupā erektilās funkcijas sadaļas rādītāji, balstoties uz 15 jautājumu Starptautiskā erektilās funkcijas indeksa (IIEF-15) aptaujas datiem, ievērojami samazinājās 7 dienas pēc VTP procedūras, kam sekoja turpmāks uzlabojums nākamajos mēnešos līdz 24. mēnesim ITT populācijā un pacientiem, kuri atbilst indikāciju kritērijiem.

6. tabula. PCM301 – Ietekme uz erektilo funkciju (IIEF) – ITT populācija un pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem

	ITT populācija				Pacienti, kuri atbilst indikāciju kritērijiem			
	TOOKAD-VTP grupa		AS grupa		TOOKAD-VTP grupa		AS grupa	
	n	Vidējais rādītājs	n	Vidējais rādītājs	n	Vidējais rādītājs	n	Vidējais rādītājs
Sākotnējais rādītājs	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
7. diena	165	11,5 (10,96)	Nav piemērojams		68	10,1 (10,82)	Nav piemērojams	
3. mēnesis	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
6. mēnesis	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
12. mēnesis	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
24. mēnesis*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*24. mēneša rādītājos ir ietverti pacienti, kuriem tika veikta radikāla terapija

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

TOOKAD farmakokinētiskās īpašības tika pētītas 42 veseliem vīriešu dzimuma indivīdiem (bez fotoaktivācijas) un 70 pacientiem ar lokalizētu prostatas vēzi (pēc fotoaktivācijas).

Izkliede

Veseliem vīriešu dzimuma indivīdiem vidējais izklijes tilpums svārstījās no 0,064–0,279 l/kg, ja deva bija no 1,25 līdz 15 mg/kg dikālija padeliporfīna, kas liecina par izplatīšanos ārpusšūnu šķidrumā. Līdzīgu vidējais izklijes tilpumu novēroja pacientiem ar lokalizētu prostatas vēzi, kurus ārstēja ar 2 un 4 mg/kg dikālija padeliporfīnu (attiecīgi 0,09-0,10 l/kg).

Dikālija padeliporfīns ir cieši saistīts ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (99 %).

In vitro pētījumi liecina, ka ir maz ticams, ka TOOKAD ir OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 vai BSEP transportproteīnu, kas nodrošina uzņemšanu aknās, substrāts.

Biotransformācija

Padeliporfīna minimālo metabolismu novēroja *in vitro* metabolisma pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām un S9 frakcijām. Šajos pētījumos netika novēroti padeliporfīna metabolīti.

Netika veikti ne *in vitro*, ne *in vivo* pētījumi ar radioaktīvi iezīmētu padeliporfīnu. Tādēļ nevar pilnībā izslēgt zināmu padeliporfīna metabolismu *in vivo*.

In vitro pētījumi liecina, ka ir maz ticams, ka TOOKAD var būt CYP450 enzīmu inhibitori.

In vitro pētījumi liecina, ka TOOKAD neinhibē P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP un BSEP, bet tas varētu inhibēt gan OATP1B1, gan OATP1B3 transportproteīnus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Dikālija padeliporfīna klirens veseliem vīriešu dzimuma indivīdiem, kuri tika ārstēti ar sākot no 1,25 mg/kg līdz pat

15 mg/kg dikālija padeliporfīna, svārstās no 0,0245 līdz 0,088 l/h/kg. Balstoties uz PopPK analīzi, paredzamais pusperiods ir $1,19 \text{ h} \pm 0,08$ pie 4 mg/kg dikālija padeliporfīna. Līdzīgs klirensa diapazons tika novērots pacientiem ar lokalizētu prostatas vēzi, kas tika ārstēti ar 4 mg/kg un 2 mg/kg dikālija padeliporfīna (attiecīgi 0,04–0,06 L/h/kg). Padeliporfīna ekskrēcija urīnā veseliem indivīdiem bija ļoti zema (< 0,2 % no devas). Ņemot vērā tā molekulasmasu un ļoti zemu molekulas ekskrēciju urīnā, visbiežāk sastopamais eliminācijas ceļš cilvēkam ir izkārnījumu veidā.

Gados vecāki pacienti

Pētījumos, kuros veica farmakokinētiskos mērījumus, iesaistīja ļoti nelielu skaitu pacientu, kuri ir vecāki par 75 gadiem, tāpēc nav zināms, vai šiem gados vecākiem pacientiem ir kādas atšķirības, salīdzinot ar pacientiem, kuri ir jaunāki par 75 gadiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Linearitāte/nelinearitāte

Veseliem vīriešu dzimuma indivīdiem tika pierādīts, ka C_{max} ir lineāra no 1,25 mg/kg līdz 15 mg/kg dikālija padeliporfīna, aptverot terapeitisko devu.

Kovariātu ietekme uz farmakokinētiskajām īpašībām

Vecuma, ķermeņa masas un rases ietekmi pētīja veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem. Populācijas FK pētījuma rezultāti parādīja, ka vecums, rase, veselības stāvoklis un aknu funkcijas marķieri, visticamāk, būtiski un bioloģiski neietekmēja TOOKAD farmakokinētiku. Pacientu ķermeņa masa (diapazons 60-120 kg) nedaudz ietekmēja TOOKAD farmakokinētikas rādītājus devā līdz 5 mg/kg dikālija padeliporfīna.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu vai atkārtotas devas toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

In vitro genotoksitātes pētījumos atklāja, ka padeliporfīnam ir vājš klastogenitātes inducēšanas potenciāls, kad to izgaismo ar ultravioleto starojumu (UV); tas korelē ar darbības mehānismu (reaktīvo skābekļa formu veidošanos).

Ir pierādīts, ka padeliporfīns ir citotoksisks UV starojuma klātbūtnē (*in vitro*), un jūrascūciņām to uzskata par fototoksisku (*in vivo*).

Kancerogenitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar padeliporfīnūnav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi

Pēc pagatavošanas

TOOKAD ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pēc šķīdināšanas ar 5 % glikozes šķīdumu flakonā ir pierādīta 8 stundas 15 °C–25 °C temperatūrā un 5 °C ± 3 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks lietošanas laikā un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

TOOKAD 183 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Brūnas krāsas I klases stikla flakons, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni, kuram ir alumīnija apvalks un kurš pārklāts ar zilu plastmasas noņemamu vāciņu, satur 183 mg padeliporfīna.

Iepakojumā: 1 flakons

TOOKAD 366 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Brūnas krāsas I klases stikla flakons, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni, kuram ir alumīnija apvalks un kurš pārklāts ar baltu plastmasas noņemamu vāciņu, satur 366 mg padeliporfīna.

Iepakojumā: 1 flakons

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīduma pagatavošana ir jāveic samazināta apgaismojuma apstākļos.

TOOKAD tiek pagatavotas, šķīdinot pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ar:

- 20 ml 5 % glikozes šķīduma TOOKAD 183 mg gadījumā,
- 40 ml 5 % glikozes šķīduma TOOKAD 366 mg gadījumā.

Pēc tam flakons ir saudzīgi jāgroza 2 minūtes. Katrs iegūtā šķīduma ml satur 9,15 mg padeliporfīna. Flakonom ir jāpaliek vertikālā stāvoklī 3 minūtes bez tālākas kratīšanas vai kustināšanas. TOOKAD fotosensibilizējošo īpašību dēļ flakona saturs jāpārnes necaurspīdīgā šļircē, kas 3 minūtes jātur vertikālā stāvoklī, lai nodrošinātu, ka pazūd putas. Lai ievadītu zāles pacientam, jālieto 0,22 μm injekcijas filtrs un necaurspīdīga caurulīte. Jāievēro šļircu lietošanas standarta procedūras.

Pagatavotais šķīdums ir tumšā krāsā. Ja to nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks lietošanas laikā un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums
Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**
Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms *TOOKAD* laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tostarp par izziņošanas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir palielināt izpratni un sniegt informāciju par dažu svarīgu identificētu padēlporfīna izraisītu risku, tai skaitā fotosensitivitātes, pazīmēm un simptomiem, kā arī sniegt informāciju par esošajām terapeitiskajām pieejām (tai skaitā *VTP* ar *TOOKAD*), lai ārstētu prostatas vēža veidu, par *VTP* ar *TOOKAD* potenciālajiem ieguvumiem, riskiem un neskaidrtībām.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur TOOKAD tiek pārdotas, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri attiecīgi varētu izrakstīt, izsniegt vai lietot TOOKAD, būtu pieejami vai tiktu izsniegti tālāk uzskaitītie izglītojošie materiāli:

- pacientiem paredzēta informācija;
- ārstiem paredzētas vadlīnijas.

Pacientiem paredzētajā informācijas kopumā par TOOKAD jāiekļauj šādi galvenie elementi:

- informācija par esošajām terapeitiskajām pieejām (ieskaitot *VTP* ar TOOKAD) prostatas vēža veida ārstēšanai;
- informācija par potenciālajiem *VTP* ar TOOKAD iespējamiem ieguvumiem, riskiem un neskaidrībām, tostarp neskaidrību par TOOKAD lietošanas ilgtermiņa ieguvumu, neskaidrību, kas saistīta ar TOOKAD ilgtermiņa drošumu, kā arī jebkādas turpmākas ārstēšanas, piemēram, radikālas prostatektomijas, efektivitāti/drošumu;
- informācija par nevēlamām blakusparādībām un to iespējamību, ieskaitot erekcijas traucējumus, urīna nesaturēšanu, urīna aizturi/urīnizvadkanāla striktūru un fotosensitivitāti, kā arī nepieciešamību ievērot noteikumus, lai 48 stundas pēc procedūras veikšanas pasargātu sevi no gaismas.

Ārstiem paredzētajās vadlīnijās par TOOKAD jāiekļauj šādi galvenie elementi:

- pieejas (tai skaitā *VTP* ar TOOKAD) prostatas vēža ārstēšanai un *VTP* ar TOOKAD potenciālie ieguvumi, riski un neskaidrības:
 - izklāstīt, ka ir pieejama ierobežota informācija par periodu pēc diviem gadiem pēc TOOKAD-*VTP* procedūras, un līdz ar to dati par TOOKAD-*VTP* ilgtermiņa efektivitāti un drošumu patlaban nav pieejami;
 - patlaban trūkst informācijas par jebkādas turpmākas nepieciešamās ārstēšanas, piemēram, radikālas prostatektomijas, efektivitāti/drošumu;
- izskaidrot, ko ietver *VTP* procedūra, ieskaitot nepieciešamību ievērot noteikumus, lai aizsargātu pacientu pret gaismu 48 stundas pēc procedūras veikšanas, ņemot vērā TOOKAD fotosensibilizējošo iedarbību, un pirms *VTP* procedūras veikšanas izsniegt pacientam TOOKAD lietošanas instrukcijas kopiju;
- izskaidrot, kādas nevēlamās blakusparādības pacientam varētu rasties, kā arī šo nevēlamo blakusparādību rašanās iespējamība;
- izskaidrot procedūras gaitu, kā arī TOOKAD atbilstošos efektivitātes un drošuma rezultātus, izmantojot vienkāršu grafiku, kas iekļauts pacientam paredzētajā informācijā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (<i>PAES</i>): Lai turpinātu pētīt TOOKAD ilgtermiņa efektivitāti un tā ietekmi uz slimības progresēšanu, tostarp potenciālo ietekmi uz sekojošas radikālās terapijas efektivitāti pacientiem ar zema riska prostatas vēzi, kā arī turpmāk raksturojot ilgstošu TOOKAD ilgtermiņa drošumu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz randomizētā 3. fāzes pētījuma ar pacientiem ar lokalizētu prostatas vēzi, salīdzinot ar aktīvo novērošanu (7 gadu ilgā uzraudzības pētījumā, ieskaitot padziļinātu biopsijas pētījumu) (PCM301 FU5), rezultāti.	Galīgo pētījumu rezultātu iesniegšana: 31/12/2020
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (<i>PAES</i>): Lai turpinātu pētīt TOOKAD ilgtermiņa efektivitāti un tā ietekmi uz slimības progresēšanu, tostarp potenciālo ietekmi uz sekojošas radikālās terapijas efektivitāti pacientiem ar zema riska prostatas vēzi (ieskaitot ļoti zemu risku), kā arī turpmāk raksturojot ilgstošu TOOKAD ilgtermiņa drošumu, RAĪ ir jāveic ilgtermiņa novērošanas kohorta pētījums pacientiem ar vienpusēju zema riska lokalizētu prostatas vēzi, kas	Galīgo pētījumu rezultātu iesniegšana: 31/12/2025

Apraksts	Izpildes termiņš
tika ārstēts ar TOOKAD VTP, un jāiesniedz šī pētījuma rezultāti (CLIN1501 PCM401).	

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TOOKAD 183 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Padeliporfin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 183 mg padeliporfīna (dikālija sāls formā).
1 ml pagatavota šķīduma satur 9,15 mg padeliporfīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: mannīts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1228/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TOOKAD 183 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Padeliporfin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 183 mg padeliporfīna (dikālija sāls formā).
1 ml pagatavota šķīduma satur 9,15 mg padeliporfīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: mannīts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1228/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TOOKAD 366 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Padeliporfin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 366 mg padeliporfīna (dikālija sāls formā).
1 ml pagatavota šķīduma satur 9,15 mg padeliporfīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: mannīts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1228/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts..

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TOOKAD 366 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Padeliporfin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 366 mg padeliporfīna (dikālija sāls formā).
1 ml pagatavota šķīduma satur 9,15 mg padeliporfīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: mannīts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1228/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

TOOKAD 183 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai TOOKAD 366 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai Padeliporfin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TOOKAD un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TOOKAD lietošanas
3. Kā lietot TOOKAD
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TOOKAD
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TOOKAD un kādam nolūkam tās lieto

TOOKAD ir zāles, kas satur padeliporfinu (kālija sāls veidā). Tās lieto, lai ārstētu pieaugušus vīriešus, kuriem ir zema riska, lokalizēts prostatas vēzis tikai vienā daivā, izmantojot terapiju, ko sauc par asinsvadu fotodinamisko terapiju (*Vascular-Targeted Photodynamic Therapy – VTP*). Ārstēšanu veic vispārējā narkozē (ar zālēm, kas Jūs aizmidzina, lai novērstu sāpes un diskomforta sajūtu).

Lai ievietotu šķiedras pareizajā prostatas vietā, izmanto dobās adatas. Pēc tam, kad tās ir ievadītas, TOOKAD jāaktivizē ar lāzera gaismu, kas izgaismo šķiedru, kas virza gaismu uz vēzi. Aktivizētās zāles pēc tam izraisa vēža šūnu nāvi.

2. Kas Jums jāzina pirms TOOKAD lietošanas

Nelietojiet TOOKAD šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret padeliporfinu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir veikta procedūra, lai ārstētu labdabīgu prostatas hipertrofiju, ieskaitot prostatas transuretrālu rezekciju (*TURP*);
- ja Jums tiek veikta vai iepriekš ir bijusi veikta prostatas vēža ārstēšana;
- ja Jums diagnosticēti aknu darbības traucējumi, ko sauc par holestāzi;
- ja Jums ir rektālās iekaisīgās zarnu slimības paasinājums;
- ja Jums nedrīkst veikt vispārējo anestēziju vai invazīvas procedūras.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

TOOKAD drīkst lietot tikai personāls, kas ir apmācīts *VTP* veikšanā.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja pēc *VTP* procedūras Jūs jūtat ādas kairinājumu vai redzes problēmas, vai acu kairinājumu;
- ja Jums rodas grūtības iegūt vai saglabāt erekciju;
- ja pēc *VTP* procedūras Jūs novērojat jebkādas patoloģiskas sāpes;

- ja Jums anamnēzē ir urīnvada sašaurinājums vai urīnizvades plūsmas problēmas;
- ja pēc VTP procedūras notiek patvaļīga urīna izdalīšanās;
- ja Jums bijusi aktīva iekaisīga zarnu slimība vai jebkāda slimība, kas var palielināt patoloģiskas saiknes veidošanos starp taisno zarnu un urīnizvadkanālu (rektouretrālā fistula);
- ja Jums ir patoloģiska asins recēšana;
- ja Jums ir samazināta nieru darbība vai ja Jūs kontrolējat kālija līmeni uzturā.

Šobrīd ir pieejama ierobežota informācija par periodu pēc diviem gadiem pēc VTP procedūras veikšanas, tāpēc patlaban nav pieejami dati par to, vai TOOKAD-VTP ieguvumi ir ilgstoši.

Ja Jums nepieciešama turpmāka ārstēšana, šobrīd ir ierobežota informācija par to, vai TOOKAD-VTP ietekmē citu ārstēšanas veida (piemēram, operācijas, lai izņemtu prostatu, vai staru terapijas) efektivitāti un drošumu.

Fotosensitivitāte

Kamēr TOOKAD atrodas asinsritē, spēcīga gaisma var izraisīt ādas reakcijas un diskomforta sajūtu acīs.

48 stundas pēc procedūras veikšanas Jums ir jāizvairās no tiešu saules staru iedarbības (arī caur logiem) un visiem spilgtas gaismas avotiem gan iekšelpās, gan laukā. Tas ietver sauļošanās, spilgtus datoru monitoru ekrānus (skat. tālāk uzskaitītos piesardzības pasākumus) un medicīnisko iekārtu izmeklējumu gaismas.

Saules aizsargkrēmi neaizsargā pret gaismas veida (tuvo infrasarkanu staru) iedarbību, kas var radīt problēmas pēc procedūras.

Ja, atrodoties slimnīcā, Jūs jūtat diskomfortu ādā vai acīs, Jums par to jāpastāsta ārstam vai medmāsai, lai samazinātu apgaismojuma līmeni un ievērotu papildu piesardzības pasākumus, lai pasargātu Jūs no mākslīgās un dabiskās gaismas.

Pirmās 12 stundas pēc VTP procedūras

Pēc procedūras Jums jālieto aizsargbrilles un jāatrodas medicīniskā uzraudzībā vismaz 6 stundas telpā ar samazinātu apgaismojumu.

Medicīnas personāls izlems, vai Jūs varat atstāt slimnīcu jau vakarā pēc ārstēšanas. Ja nebūsiat pilnībā atguvies no vispārējās anestēzijas un atkarībā no Jūsu stāvokļa, Jums var būt nepieciešams palikt slimnīcā pa nakti.

Jums jāuzturas samazināta apgaismojuma apstākļos, nepakļaujot ādu un acis dienasgaismas iedarbībai. Izmantojiet tikai spuldzes ar maksimālo jaudu 60 vati (kvēlspuldzei) vai 6 vati (LED spuldzēm), vai 12 vati (luminiscējošām energoefektīvajām spuldzēm). Jūs drīkstat skatīties televīziju no attāluma, kas nav mazāks par 2 metriem, un pēc 6 stundām pēc procedūras Jūs drīkstat izmantot elektroniskas ierīces, piemēram, viedtālrunus, planšetdatorus un datorus. Ja Jums dienasgaismas laikā jāiet laukā, Jums jāvalkā aizsargājošs apģērbs un aizsargbrilles ar augstu aizsardzības līmeni, lai pasargātu ādu un acis.

12–48 stundas pēc VTP procedūras

Jūs drīkstat iet laukā dienasgaismas stundās, bet Jums ir jāuzturas tikai ēnā vai jāiet laukā tikai tad, kad ir apmācies. Jums ir jānēsā tumšas krāsas drēbes un jāievēro piesardzība, pakļaujot rokas un seju saules iedarbībai.

Kad pēc procedūras ir pagājušas 48 stundas, Jūs varat atsākt ikdienas darbības un Jūs drīkstat saskarties ar tiešiem saules stariem.

Klīniskajos pētījumos pacienti, kuriem ir kāda slimība, kas saistīta ar jutību pret gaismu, piemēram porfīrija, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret saules stariem vai fotosensitīvais dermatīts, nav lietojuši TOOKAD. Tomēr īsais TOOKAD iedarbības ilgums nozīmē, ka paredzamais paaugstinātas fototoksicitātes risks ir zems ar nosacījumu, ka tiek stingri ievēroti piesardzības pasākumi pret gaismas iedarbību.

Pacientiem, kuri saņēma intraokulāru terapiju pret vaskulārā endotēlija augšanas faktoru (*anti-VEGF*) (zāles, ko lieto, lai novērstu jaunu asinsvadu augšanu), varētu būt papildu acu fotosensitivitātes risks. Ja Jūs iepriekš saņēmat *VEGF* terapiju, īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai 48 stundas pēc *TOOKAD* injekcijas pasargātu acis no gaismas. *TOOKAD* vienlaicīga lietošana ar sistēmiskiem *VEGF* inhibitoriem nav ieteicama.

Informāciju par fotosensibilizējošām zālēm skatīt arī apakšpunktā “Citas zāles un *TOOKAD*”.

Grūtības iegūt vai saglabāt erekciju

Nelielas grūtības iegūt vai saglabāt erekciju ir iespējamās drīz pēc procedūras un var ilgt vairāk nekā 6 mēnešus.

Bojājuma risks prostatas dziedzerā tuvumā

Tā kā šķiedras, kas vada gaismu, ir jāievieto tā, lai tās iedarbībai tiktu pakļauta visa prostatas dziedzerā daiva, iespējams, nelieli bojājumi var rasties ārpus prostatas. Parasti tie skar tikai taukus ap prostatu un nav nozīmīgi, taču potenciāli var tikt skarti arī blakus esošie orgāni, piemēram, urīnpūslis un taisnā zarna. Tas parasti ir novēršams, veicot rūpīgu plānošanu, bet, ja tas notiek, pastāv risks, ka starp taisno zarnu un urīnpūsli vai ādu veidojas patoloģisks savienojums. Tas notiek ļoti reti.

Ar urīnizvadkanālu saistīta problēma

Ja Jums anamnēzē ir urīnvada sašaurinājums vai urīnizvades plūsmas problēmas, ārstēšana var palielināt sliktas urīnizvades plūsmas un urīna aiztures risku.

Urīna nesaturēšana

Ir novērota īslaicīga urīna nesaturēšana, ko var izraisīt urīnceļu infekcija vai neatliekama vajadzība urinēt, ko izraisa procedūras izraisīts urīnizvades sistēmas kairinājums. Stāvoklis uzlabojas pats no sevis vai ar infekcijas ārstēšanu.

Aktīva iekaisīga zarnu slimība

Ja Jums bijusi aktīva iekaisīga zarnu slimība vai jebkāda slimība, kas var palielināt patoloģiska savienojuma veidošanās risku starp taisno zarnu un urīnizvadkanālu (rektouretrālā fistula), ārstēšana jāveic tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.

Asinsreces traucējumi

Pacientiem ar patoloģisku recēšanu var rasties pārmērīga asiņošana no lāzera gaismu vadošo šķiedru izvietošanai nepieciešamo adatu ievietošanas. Tas var izraisīt arī zilumus, asinis urīnā un/vai lokālas sāpes. Nav paredzams, ka patoloģiska asinsreces ietekmē ārstēšanas efektivitāti, tomēr ieteicams, lai tādu zāļu, kas ietekmē asinsreci, lietošana tiktu pārtraukta pirms un uzreiz pēc *VTP* procedūras veikšanas.

Informāciju par antikoagulantu un prettrombocītu zāļu iedarbību skatīt arī apakšpunktā “Citas zāles un *TOOKAD*”.

Pacienti, kuru uzturā tiek kontrolēts kālija līmenis

Šīs zāles satur kāliju. Parasti *TOOKAD* deva satur mazāk nekā 1 mmol (39 mg) kālija, t. i., tās būtībā ir “kāliju nesaturošas”. Tomēr pacienti, kuri sver vairāk nekā 115 kg, saņems vairāk nekā 1 mmol kālija. Tas jāņem vērā pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kuru uzturā tiek kontrolēts kālija līmenis, gadījumā, ja kālija līmeņa paaugstināšanās serumā tiktu uzskatīta par kaitīgu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kuri ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un TOOKAD

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā par zālēm, ko var iegādāties bez receptes. Dažas zāles (īpaši visas zāles, kas ir fotosensibilizējošas vai ietekmē asins recēšanu) var mijiedarboties ar TOOKAD, un to lietošana ir jāpārtrauc pirms TOOKAD lietošanas. Noteiktas zāles nedrīkst lietot arī vairākas dienas pēc VTP procedūras. Ārsts arī konsultēs par to, kādas zāles vajadzības gadījumā var aizstāt un kad šīs zāles var atsākt lietot pēc VTP procedūras veikšanas.

Tālāk norādīto zāļu veidu lietošanu ārsts var Jums ieteikt īslaicīgi pārtraukt.

Zāles ar potenciāli fotosensibilizējošu iedarbību:

- Noteiktas antibiotikas, ko lieto infekcijas ārstēšanai (tetraciklīni, sulfonamīdi, hinoloni).
- Noteiktas zāles, ko lieto psihisko slimību ārstēšanai (fenotiazīni).
- Noteiktas zāles, ko lieto II tipa cukura diabēta gadījumā (hipoglikēmiskie sulfonamīdi).
- Noteiktas zāles, ko lieto hipertensijas, tūskas, sirds mazspējas vai nieru mazspējas gadījumā (tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi).
- Zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (grizeofulvīns).
- Zāles, ko lieto sirds aritmijas ārstēšanai (amiodarons).

Šo zāļu lietošana jāpārtrauc vismaz 10 dienas pirms procedūras ar TOOKAD un vismaz 3 dienas pēc procedūras veikšanas, vai arī tās ir jāaizstāj ar citu terapiju, kurai nav fotosensibilizējošu īpašību. Ja nav iespējams pārtraukt fotosensibilizējošu zāļu (piemēram, amiodarona) lietošanu, var attīstīties paaugstināta jutība pret saules gaismu, un Jums, iespējams, ilgāku laiku vajadzēs izvairīties no tiešas gaismas iedarbības.

Antikoagulanti (zāles, kas novērš asins recēšanu)

Šo zāļu (piemēram, acenokumarola, varfarīna) lietošana jāpārtrauc vismaz 10 dienas pirms VTP procedūras ar TOOKAD.

Prettrombocītu līdzekļi (zāles, kas samazina trombocītu agregāciju (lipīgumu) asinīs un samazina asinsreci)

Šo zāļu (piemēram, acetilsalicilskābes) lietošana jāpārtrauc vismaz 10 dienas pirms VTP procedūras ar TOOKAD un jāatsāk ne ātrāk kā 3 dienas pēc procedūras.

Citas zāles, kas var mijiedarboties ar TOOKAD

TOOKAD lietošanas dienā un 24 stundas pēc lietošanas jāizvairās no tādu zāļu lietošanas kā repaglinīds, atorvastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns, bosentāns, gliburīds.

Kontracepcija

Jums vai Jūsu partnerei, vai abiem ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, lai nepieļautu, ka partnerei iestājas grūtniecība 90 dienu laikā pēc VTP procedūras. Konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas metodēm, kā tās lietot un cik ilgi. Ja Jūsu partnerei iestājas grūtniecības trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas, Jums nekavējoties par to jāpastāsta ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

TOOKAD nav paredzētas sievietēm ārstēšanai.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

TOOKAD neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, tā kā procedūra ietver vispārējo anestēziju, Jums nevajadzētu veikt sarežģītus uzdevumus, piemēram, vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, līdz 24 stundām pēc vispārējās anestēzijas.

3. Kā lietot TOOKAD

TOOKAD ir atļauts lietot tikai slimnīcā. Tās drīkst lietot tikai personāls, kas ir apmācīts VTP procedūras veikšanā.

Deva

Ieteicamā TOOKAD deva ir viena vienreizēja 3,66 mg deva uz 1 kg ķermeņa masas, injicējot vēnā. Injekcija ilgst 10 minūtes.

Norādījumus veselības aprūpes speciālistiem par TOOKAD atšķaidīšanu pirms injekcijas veikšanas skatīt apakšpunktā "TOOKAD pulvera atšķaidīšana injekciju šķīduma pagatavošanai".

Tiks ārstēta tikai tā daiva, kurā ir vēzis. Prostatas papildu *VTP* procedūras nav ieteicamas.

VTP procedūra

Dienu pirms *VTP* procedūras un procedūras sākumā veic taisnās zarnas tīrīšanu. Ārsts var izrakstīt antibiotikas, lai novērstu infekciju, un alfa-blokatorus (zāles, ko lieto, lai novērstu grūtības urinējot). Jums tiks dota vispārējā anestēzija, lai Jūs aizmidzinātu pirms *VTP* procedūras. Šķiedras, kas pārvada lāzera gaismu, tiek ievietotas prostatas dziedzerī, izmantojot dobās adatas. TOOKAD tiek aktivizētas uzreiz pēc injekcijas, spīdinot gaismu caur šķiedrām no pievienotās lāzera ierīces.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Turklāt adatas ievietošana prostatas dziedzerī un urīna katetra ievietošana procedūras vajadzībām var būt saistīta ar papildu blakusparādībām.

Veicot TOOKAD un *VTP* procedūru, var rasties iespējamās blakusparādības.

Ja Jums rodas kādas no tālāk minētajām blakusparādībām, **nekavējoties par to pastāstiet ārstam:**

- Urīna aizture (nespēja urinēt). Dažas dienas pēc *VTP* procedūras veikšanas dažiem pacientiem var rasties urinēšanas grūtības (slikta urīnizvades plūsma urīnizvadkanāla sašaurināšanās dēļ) vai nespēja urinēt. Tas var radīt nepieciešamību ievietot katetru urīnpūslī caur dzimumlocekli, un katetrs paliks ievietots dažas dienas vai nedēļas, lai izvadītu urīnu.
- Pēc procedūras var rasties drudzis, sāpes un pietūkums operētajā apvidū. Tās var būt urīnceļu, prostatas vai dzimumorgānu infekcijas pazīmes. Šādā gadījumā Jums jākonsultējas ar ārstu, jo Jums var būt jāveic papildu asinsanalīzes vai urīna analīzes un jāuzsāk antibiotiku terapija. Šīs infekcijas parasti ir viegli ārstējamas.

Papildus iepriekš minētajām blakusparādībām var rasties arī citas blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ar urīna izvadi saistītas problēmas vai sāpes (tai skaitā sāpes vai diskomforta sajūta urinēšanas laikā, sāpes urīnpūslī, nepieciešamība urinēt nekavējoties vai biežāk, vai naktī, patvaļīga urīna izdalīšanās),
- Seksuāla rakstura problēmas (tai skaitā grūtības iegūt vai saglabāt erekciju, ejakulācijas mazspēja, dzimumtieksmes zudums vai sāpes dzimumakta laikā),
- Asinis urīnā (hematūrija),
- Starpenes trauma, ieskaitot zilumu veidošanos ādā, zilumi apvidū, kur adatas tiek ievietotas prostatā, sāpes un jutīgums,
- Sāpes un diskomforta sajūta dzimumorgānos (sēklinieku vai sēklinieku piedēkļu iekaisums, sāpes, ko izraisa prostatas iekaisums vai fibroze).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Anorektāls diskomforts (diskomforta sajūta pie anālā atveres un anālās atveres iekšpusē), hemoroīdi, proktalģija (sāpes anālajā apvidū),
- Problēmas ar zarnām (ieskaitot caureju vai neregulāru nesaturēšanu).
- Vispārējas un skeleta un muskuļu sistēmas sāpes (muskuļu/kaulu sāpes, sāpes ekstremitāšu galos, muguras sāpes vai asiņošana locītavās).

- Hematospermija (asinis ejakulātā).
- Paaugstināts asinsspiediens.
- Paaugstināts lipīdu līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis, palielināts balto asins šūnu skaits, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis, pazemināts kālija līmenis, paaugstināts prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmenis.
- Ādas reakcija, eritēma (apsārtums), izsitumi, sausums, nieze, depigmentācija.
- Patoloģiski asinsanalīžu rādītāji attiecībā uz koagulāciju.
- Diskomforta sajūta vēdera apvidū.
- Nespēks (nogurums).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Reibonis, kritiens
- Galvassāpes,
- Sensorie traucējumi, formikācija (sajūta, it kā pa ādu vai zem ādas rāpo kukaiņi).
- Acu kairinājums, fotofobija (gaismas nepanesība).
- Aizdusa slodzes laikā (pārmērīgs elpas trūkums fiziskās slodzes laikā vai pēc tās).
- Garastāvokļa traucējumi.
- Svara zudums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TOOKAD

Jums nebūs jāuzglabā šīs zāles. Par zāļu uzglabāšanu ir atbildīgs speciālists.

Turpmāk norādītā informācija ir paredzēta tikai speciālistam.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “Derīgs līdz.”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TOOKAD satur

- Aktīvā viela ir padeliporfīns.
Katrs TOOKAD 183 mg flakons satur 183 mg padeliporfīna (dikālija sāls formā).
Katrs TOOKAD 366 mg flakons satur 366 mg padeliporfīna (dikālija sāls formā).
1 ml pagatavota šķīduma satur 9,15 mg padeliporfīna.
- Otra sastāvdaļa ir mannīts.

TOOKAD ārējais izskats un iepakojums

TOOKAD ir tumšas krāsas pulveris.

Katra kārba TOOKAD 183 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai satur brūnas krāsas stikla flakonu ar zilu vāciņu.

Katra kārba TOOKAD 366 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai satur brūnas krāsas stikla flakonu ar baltu vāciņu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Steba Biotech S.A.

7 Place du Théâtre

L-2613 Luxembourg

Luksemburga

Ražotājs

Praxis Pharmaceutical S.A.

C/ Hermanos Lumiere 5

Parque Tecnológico de Álava (Miñano)

Vitoria-Gasteiz

01510 Alava

Spānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{GGGG. mēnesis}>.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

TOOKAD pulvera šķīdināšana injekciju šķīduma pagatavošanai

Zāļu fotosensibilizējošo īpašību dēļ šķīdums jāsatavo samazināta apgaismojuma apstākļos.

1. Pagatavojiet šķīdumu, pievienojot:
 - TOOKAD 183 mg gadījumā: **20 ml** 5 % glikozes šķīduma flakonam, kas satur pulveri;
 - TOOKAD 366 mg gadījumā: **40 ml** 5 % glikozes šķīduma flakonam, kas satur pulveri.
2. Saudzīgi groziet flakonu 2 minūtes. Galīgā šķīduma koncentrācija ir 9,15 mg/ml.
3. Flakonam ir jāpaliek vertikālā stāvoklī 3 minūtes bez tālākas kratīšanas vai kustināšanas.
4. Pārnēsiet flakona saturu necaurspīdīgā šļircē.
5. Lai izzustu putas, necaurspīdīgajai šļircei ir jāpaliek vertikālā stāvoklī 3 minūtes.
6. Šļircē ievietojiet 0,22 µm injekcijas filtru.
7. Pievienojiet filtram necaurspīdīgu caurulīti.

Pagatavotais šķīdums infūzijai ir tumšā krāsā.

Izgaismošana TOOKAD fotoaktivācijai

Uzreiz pēc injekcijas TOOKAD tiek lokāli aktivizētas ar lāzera gaismu pie 753 nm, kas piegādāta, izmantojot intersticiālas optiskās šķiedras no lāzera ierīces, kuras jauda ir 150 mW/cm šķiedras, un 22 minūtes 15 sekundes piegādājot 200 J/cm enerģiju.

Optisko šķiedru pozicionēšanas plānošana jāveic procedūras sākumā, izmantojot procedūras vadīšanas programmatūru. Procedūras laikā atlasa optiskās šķiedras un transperineāli novieto prostatas dziedzerī, vadoties pēc ultraskaņas, lai sasniegtu gaismas blīvuma indeksu (GBI) ≥ 1 mērķa audos.

Uzglabāšanas apstākļi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Flakonu uzglabāt ārējā kārbā, lai pasargātu no gaismas.

TOOKAD ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pēc šķīdināšanas ar 5 % glikozes šķīdumu flakonā ir pierādīta 8 stundas 15 °C–25 °C temperatūrā un 5 °C ± 3 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks lietošanas laikā un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība.