

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kull kunjett fih 183 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Kull kunjett fih 366 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).

1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni. Dan it-trab huwa *lyophilisate* skur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TOOKAD huwa indikat bħala monoterapija għal pazjenti adulti b'adenokarcinoma tal-prostata li ma giex ikkurat qabel, unilaterali, ta' riskju baxx bi stennija tal-ghomor ≥ 10 snin u:

- Stadju kliniku T1c jew T2a,
- Punteġġ Gleason ≤ 6 , abbażi ta' strategiji ta' bijopsija ta' rizzoluzzjoni għolja,
- PSA ≤ 10 ng/mL,
- 3 *cores* tal-kanċer pożittivi b'tul massimu tal-*core* tal-kanċer ta' 5 mm fi kwalunkwe waħda mill-*cores* jew 1-2 *cores* tal-kanċer pożittivi b'involverment tal-kanċer ta' ≥ 50 % fi kwalunkwe waħda mill-*cores* jew b'denstità tal-PSA ta' ≥ 0.15 ng/mL/cm³.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

TOOKAD huwa ristrett għal użu fi sptar biss. Dan għandu jintuża biss minn personal imħarreg fil-proċedura ta' terapija Fotodinamika Mmirata lejn il-Vaskulari (VTP, *Vascular-Targeted Photodynamic therapy*).

Pożoloġija

Il-pożoloġija rakkomandata ta' TOOKAD hija doza singola waħda ta' 3.66 mg/kg ta' padeliporfin.

TOOKAD jingħata bħala parti minn VTP fokali. Il-proċedura VTP issir taht anestetiku ġenerali wara thejjija tar-rektum. Jistghu jiġu preskritti antibijotiċi profilattiċi u inibituri alfa (*alpha-blockers*) skont id-diskrizzjoni tat-tabib.

Il-kura mill-ġdid tal-istess lobu jew il-kura sekwenzjali tal-lobu kontralaterali tal-prostata mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

M'hemm l-ebda data disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-esponiment għal padeliporfin huwa mistenni li jżied u/jew jiġi mdewwem f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni tad-dożaġġ speċifika. TOOKAD għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

TOOKAD huwa kontraindikata f'pazjenti li ġew dijanjostikati b'kolestazi (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-kliewi

Hemm eliminazzjoni minima ta' TOOKAD mill-kliewi għalhekk mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Dan il-prodott mediċinali fih il-potassium. Dan għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Mhu mehtieg l-ebda aġġustament speċifiku fil-pożoloġija f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' TOOKAD fil-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' kanċer tal-prostata lokalizzat ta' riskju baxx.

Metodu ta' kif għandu jingħata

TOOKAD huwa għall-użu għal ġol-vini. Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni ta' TOOKAD qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Illuminazzjoni għall-fotoattivazzjoni ta' TOOKAD

Is-soluzzjoni tingħata b'injezzjoni ġol-vini fuq 10 minuti. Imbagħad ikun hemm illuminazzjoni immedjata fuq il-prostata għal 22 minuta u 15-il sekonda b'dawl ta' laser b'753 nm li jitwassal permezz ta' fibri ottiċi interstizjali minn apparat tal-laser b'potenza ta' 150 mW/cm ta' fibra, li jwassal enerġija ta' 200 J/cm.

L-ippjanar tal-pożizzjoni tal-fibri ottiċi għandu jsiru fil-bidu tal-proċedura bl-użu tas-software ta' gwida għall-kura. Waqt il-proċedura, jintgħażlu n-numru u t-tul tal-fibri ottiċi skont il-forma u d-daqs tal-prostata u l-fibri ottiċi jiġu ppożizzjonati b'mod transperineali (*transperineally*) fil-glandola tal-prostata taht gwida tal-ultrasound sabiex jinkiseb Indiċi tad-Densità tad-Dawl (*Light Density Index - LDI*) ≥ 1 fit-tessut fil-mira. Il-kura m'għandhiex issir fuq pazjenti fejn ma jkunx jista' jinkiseb $LDI \geq 1$ (ara sezzjoni 5.1).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Kwalunkwe intervent prostatiku preċedenti fejn tista' tkun saret ħsara lill-isfinkter tal-awrina intern, inkluż resezzjoni transuretrali tal-prostata (TURP, trans-urethral resection of the prostate) għal ipertrofija prostatika beninna.

Kura attwali jew preċedenti għall-kanċer tal-prostata.

Il-pazjenti li ġew dijanjostikati b'kolestazi.

Taħrix attwali tal-mard infjammatorju tal-imsaren tar-rektum (ara sezzjoni 4.4).

Kwalunkwe kondizzjoni medika li tipprekludi l-għoti ta' anestetiku generali jew proċeduri invażivi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Lokalizzazzjoni tat-tumur

Qabel il-kura, it-tumur għandu jiġi misjub u kkonfermat b'mod preċiż bħala unilaterali bl-użu ta' strateġiji ta' bijopsija ta' riżoluzzjoni għolja abbażi tal-aħjar prattika attwali bħal strateġiji multiparametriċi bbażati fuq l-MRI jew proċeduri ta' bijopsija bbażati fuq mudelli (*templates*).

Il-kura simultanja taż-żewġ lobi tal-prostata giet assoċjata ma' riżultat inferjuri fil-provi kliniċi u m'għandhiex titwettag.

Numru insuffiċjenti ta' pazjenti rċievew kura mill-ġdid tal-lobu ipsilaterali jew kura sekwenzjali tal-lobu kontralaterali sabiex jiġu ddeterminati l-effikaċja u s-sigurtà ta' proċedura TOOKAD-VTP addizzjonali.

Segwitu wara TOOKAD-VTP

Hemm data limitata dwar il-bijopsija lil hinn minn sentejn wara l-kura b'TOOKAD, għalhekk effikaċja fit-tul ma gietx determinata. Instab tumur residwali f'bijopsija ta' segwitu tal-lobu kkurat wara 12 u 24 xahar, normalment barra mill-volum ikkurat, iżda f'xi każijiet fil-parti tan-nekrozi.

Hemm data limitata dwar ir-riżultati fit-tul u dwar il-konsegwenzi potenzjali ta' ċikatriċi lokali wara TOOKAD f'każ ta' progressjoni tal-marda.

Bħalissa TOOKAD-VTP intwera li jiddeferixxi l-htieġa għal terapija radikali u t-tossicità assoċjata magħha. Ikun meħtieġ segwitu itwal sabiex jiġi ddeterminat jekk TOOKAD-VTP huwiex se jkun ta' kura fi proporzjon ta' pazjenti.

Wara TOOKAD-VTP, il-pazjenti għandhom jgħaddu minn eżami tar-rektum diġitali (DRE, digital rectal examination) u jkollhom il-PSA fis-serum sorveljat, inkluż valutazzjoni tad-dinamiċi tal-PSA (irduppar tal-hin tal-PSA u veloċità tal-PSA). Il-PSA għandu jiġi ttestjat kull 3 xhur għall-ewwel sentejn wara VTP u kull 6 xhur wara dan sabiex jiġu evalwati d-dinamiċi tal-PSA (Irduppar tal-hin tal-PSA (DT, PSA Doubling Time), u veloċità tal-PSA). L-Eżami tar-Rektum Diġitali (DRE) huwa rakkomandat li jsir tal-inqas darba fis-sena u aktar ta' spiss jekk ikun iġġustifikat klinikament. Il-bijopsija ta' rutina hija rakkomandata wara 2-4 snin u 7 snin wara VTP, b'bijopsiji addizzjonali abbażi ta' valutazzjoni klnika/tal-PSA. mpMRI jista' jintuza biex itejjeb it-tehid ta' deċiżjonijiet iżda, għalissa, mhux biex jissostitwixxi l-bijopsija. F'każ ta' bijopsiji pożittivi, il-pazjenti li jaqbu l-limitu għal marda ta' riskju baxx (jiġifieri jkollhom GS >6, >3 cores pożittivi jew kwalunkwe tul ta' core wiehed >5 mmm) għandhom jirċievu rakkomandazzjoni ta' kura għal terapija radikali.

Terapija radikali wara proċedura VTP

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija radikali sussegwenti (kirurġija jew radjoterapija) huma incerti. Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' prostatektomija radikali wara TOOKAD-VTP. F'serje ta' kirurġiji żgħar, kien hemm rapporti ta' tumuri T3, margini pożittivi u impotenza. Fl-24 xahar tal-istudju pivotali Ewropew ta' Fazi III, l-ebda pazjent ma rċieva radjoterapija radikali wara TOOKAD-VTP.

Fotosensittività

Hemm riskju ta' fotosensittività għall-ġilda u għall-għajnejn b'esponiment għad-dawl wara TOOKAD-VTP.

Huwa importanti li l-pazjenti kollha jsegwu l-prekawzjonijiet tad-dawl ta' hawn taht għal 48 siegħa wara l-proċedura sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' ħsara lill-ġilda u lill-għajnejn.

Il-pazjenti għandhom jevitaw esponiment għal dawl tax-xemx dirett (inkluż mit-twieqi) u mis-sorsi kollha ta' dawl qawwi, kemm ġewwa kif ukoll barra. Dan jinkludi sodod għat-tixmix, skrins tal-monitors tal-kompjuters u dawl ta' eżamijiet mediċi, bħal oftalmoskopji, otoskopji u apparat tal-endoskopija, għal 48 siegħa wara l-proċedura VTP.

Il-kreml ta' protezzjoni mix-xemx ma jipproteġux minn dawl infra-red viċin u, għalhekk, ma jipprovdwx protezzjoni adegwata.

Jekk il-pazjent jirrapporta skumdità għall-ġilda jew għall-ġhajnejn waqt li jkun qiegħed l-isptar, naqqas il-livell tad-dawl u oqgħod attent iktar biex tgħatti lill-pazjent minn dawl artifiċjali u naturali.

L-ewwel 12 -il siegħa wara proċedura VTP

Il-pazjent għandu jilbes nuċċali protettiv u jinżamm taħt sorveljanza medika għal tal-inqas 6 sigħat f'kamra b'dawl baxx.

Il-pazjent jista' jithalla johroġ mill-isptar filgħaxija tal-istess jum skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

Il-pazjent għandu jibqa' f'ambjent ta' dawl baxx mingħajr ebda esponiment dirett tal-ġilda u tal-ġhajnejn għad-dawl tax-xemx. Il-pazjent jista' juża biss bozoz tal-filament b'potenza massima ta' 60 watt jew ekwivalenti (jigifieri 6 watts għal dawl LED, 12-il watt għal dawl fluworexxenti li juża f'tit enerġija).

Il-pazjent jista' jara t-televixin minn distanza ta' 2 metri u, minn 6 sigħat 'il quddiem, jista' juża apparat elettroniku bħal smartphones, tablets u kompjuters. Jekk il-pazjent ikollu bżonn bilfors johroġ barra matul il-ġurnata, dan għandu jilbes ilbies protettiv u nuċċali ta' protezzjoni kbira sabiex jgħatti l-ġilda tiegħu u għajnejh.

12-48 siegħa wara proċedura VTP

Il-pazjent jista' johroġ barra matul il-ġurnata iżda f'partijiet dellija jew meta jkun sema mgħajjeb b'shab biss. Dan għandu jilbes ilbies skur u joqgħod attent meta jesponi l-idejn u l-wiċċ għax-xemx.

Il-pazjent jista' jirritorna għall-attività normali u jittollera dawl tax-xemx dirett 48 siegħa wara l-proċedura.

L-ebda pazjent b' dermatite fotosensittiva, b'kondizzjonijiet tal-ġilda bħal porfirja jew bi storja ta' sensittività għad-dawl tax-xemx ma rċieva TOOKAD fl-istudji kliniċi. Madankollu, id-durata qasira tal-azzjoni ta' TOOKAD t'fisser li r-riskju ta' fototossicità' miżjuda hija mistennija li tkun baxxa jekk dawn il-pazjenti jsewgu b' mod strett il-prekawzjonijiet kontra esponiment għad-dawl.

Jista' jkun hemm riskju addizzjonali ta' fotosensittività tal-ġhajnejn f'pazjenti li rċievw terapija kontra VEGF ġol-ġhajnejn. Il-pazjenti li rċievw terapija VEGF qabel għandhom joqogħdu aktar attenti li jipproteġu għajnejhom mid-dawl għal 48 siegħa wara injezzjoni ta' TOOKAD. L-użu ta' inibituri ta' VEGF sistemici fl-istess hin ma' TOOKAD mhux rakkomandat.

Ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jagħmlu fotosensittività.

Disfunzjoni erettili

Jista' jkun hemm disfunzjoni erettili anki jekk tiġi evitata prostatektomija radikali.

Ftit wara l-proċedura huwa possibbli xi grad ta' disfunzjoni erettili u jista' jdum għal aktar minn 6 xhur (ara sezzjoni 4.8).

Nekrozi ekstraprostatika

Jista' jkun hemm nekrozi ekstraprostatika fix-xaħam periprostatiku mhux assoċjata ma' sintomi kliniċi.

Kien hemm nekrozi ekstraprostatika eċċessiva bħala riżultat ta' kalibrazzjoni tal-laser jew tpoġġija ta' fibri tad-dawl mhux korretti (ara sezzjoni 4.8). Bħala konsegwenza hemm riskju potenzjali ta' ħsara lil strutturi li jmissu mal-prostata, bħall-bużżieqa tal-awrina u/jew bħar-rektum, u żvilupp ta' fistula rektouretrali jew esterna. F'każ wieħed seħhet fistula tal-awrina minhabba tpoġġija inkoretta tal-fibri.

L-apparat għandu jiġi kkalibrat b'attenzjoni u għandu jintuża s-software ta' gwida għall-kura sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi ekstraprostatika klinikament sinifikanti.

Żamma tal-awrina/kontrazzjoni uretrali

Il-pazjenti bi storja ta' kontrazzjoni uretrali jew bi problemi fil-fluss tal-awrina jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' Fluss baxx u Żamma tal-awrina wara l-proċedura TOOKAD-VTP. Iz-Żamma tal-awrina immedjatament wara l-proċedura giet attribwita lil edema prostatika tranzitorja u ġeneralment kienet meħtieġa katiterizzazzjoni mill-ġdid għal perjodu qasir biss.

Xi xhur wara l-proċedura żviluppa Fluss tal-awrina baxx minhabba kontrazzjoni uretrali. F'ċerti każi, il-post tal-*bulb* ssuġġerixxa li l-istenozi giet ikkawżata minn katiterizzazzjoni tal-awrina. F'każijiet oħra, l-istenozi uretrali setgħet kienet konsegwenza ttardjata ta' nekrozi indotta minn TOOKAD-VTP.

Għalkemm dawn ġew esklużi mill-provi kliniċi, hemm riskju potenzjali ta' stenozi miżjuda wara l-proċedura TOOKAD-VTP f'pazjenti bi stenozi preeżistenti (ara sezzjoni 4.8).

Inkontinenza tal-awrina

Ir-riskju ta' ħsara lill-isfinkter jista' jiġi mminimizzat permezz ta' ppjanar bl-attenzjoni tat-tpoġġija tal-fibri bl-użu tas-softwer ta' gwida għall-kura. L-inkontinenza tal-awrina fit-tul u severa giet osservata f'pazjent li kellu prostatektomija transuretrali preċedenti (TURP, transurethral prostatectomy). Dan l-avveniment ma ġiex ikkunsidrat li huwa relatat ma' proċedura difettuża iżda pjuttost relatat mal-ħsara preeżistenti lill-isfinkter uretrali intern ikkawżata mit-TURP. Il-proċedura TOOKAD-VTP hija kontraindikata f'pazjenti bi kwalunkwe intervent prostatiku preċedenti fejn l-isfrinkter tal-awrina intern jista' jkun saritlu l-ħsara, inkluż ir-resezzjoni transuretrali tal-prostata (TURP, transurethral resection of the prostate) għal ipertrofija prostatika beninna (ara sezzjoni 4.3).

Mard infjammatorju tal-imsaren

TOOKAD-VTP għandu jingħata biss wara evalwazzjoni klinika b'attenzjoni, lil pazjenti bi storja ta' mard infjammatorju tal-imsaren tar-rektum attiv jew bi kwalunkwe kondizzjoni li tista' żżid ir-riskju ta' formazzjoni tal-fistula rekto-uretrali (ara sezzjoni 4.3).

Użu f'pazjenti b'koagulazzjoni anormali

Pazjenti b'koagulazzjoni anormali jistgħu jżviluppaw fsada eċċessiva minhabba l-inserzjoni tal-labar meħtieġ sabiex jiġu ppożizzjonati l-fibri tad-dawl. Dan jista' jikkawża wkoll tbengil, ematurja u/jew uġiġh lokali. Mhuwiex mistenni li ttardjar fil-koagulazzjoni jnaqqas l-effettività tal-kura b'TOOKAD-VTP; madankollu, huwa rakkomandat li mediċini li jaffettwaw il-koagulazzjoni jitwaqqfu qabel u għall-perjodu immedjat wara l-proċedura VTP (ara sezzjoni 4.5).

Użu f'pazjenti fuq dieta ta' potassium kkontrollat

Dan il-prodott mediċinali fih il-potassium u b'mod ġenerali, id-doża (3.66 mg/kg) se tkun inqas minn 1 mmol (39 mg) jiġifieri essenzjalment "ħieles mill-potassium". Madankollu, dan se jinqabeż f'pazjenti li jiżnu aktar minn 115-il kg. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta fejn zieda fil-potassium fis-serum tiġi kkunsidrata ta' ħsara (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Trasportaturi ta' OATP1B1 u OATP1B3

Studji *in vitro* jipprevedu li TOOKAD f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi mhuwiex probabbli li jinibixxi enzimi taċ-ċiklotromu P450 iżda jista' jinibixxi trasportaturi ta' OATP1B1 u OATP1B3 (ara sezzjoni 5.2).

Id-daqs tal-interazzjoni ma ġiex investigat klinikament iżda zieda tranzitorja fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' *substrates* ta' OATP1B1 u OATP1B3 mogħtija flimkien ma tistax tiġi eskluża. L-użu ta' prodotti mediċinali li huma *substrates* ta' OATP1B1 u OATP1B3 (repaglinide, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glyburide) li għalihom ġew osservati avvenimenti avversi serji dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandhom jiġu evitati dakinhar tal-infużjoni ta' TOOKAD u għal tal-inqas 24 siegħa wara l-ġhoti. L-ġhoti flimkien għandu jsir b'kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib.

Fotosensitizzaturi

Prodotti medicinali li għandhom effetti fotosensitizzanti potenzjali (bħal *tetracyclines*, *sulphonamides*, *quinolones*, *phenothiazines*, aġenti ipoglicemiċi *sulfonylureas*, *dijuretici thiazide*, *griseofulvin* jew *amiodarone*) għandhom jitwaqqfu għal tal-inqas 10 ijiem qabel il-proċedura b'TOOKAD u għal tal-inqas 3 ijiem wara l-proċedura jew għandhom jiġu sostitwiti b'kuri oħrajn mingħajr karatteristiċi fotosensitizzanti. Jekk mhuwiex possibbli li jitwaqqaf prodott medicinali fotosensitizzanti (bħal *amiodarone*), il-pazjent għandu jiġi infurmat li tista' ssehh sensitività miżjuda għad-dawl tax-xemx u jista' jkollu bżonn jipprotegi ruhu minn esponiment għal dawl dirett għal perjodu itwal (ara sezzjoni 4.2).

Antikoagulanti u sustanzi kontra l-pjastrini (*antiplatelet agents*)

Prodotti medicinali antikoagulanti u dawk li jnaqqsu l-aggregazzjoni tal-pjastrini (eż. aċidu aċetilsaliciliku) għandhom jitwaqqfu għal tal-inqas 10 ijiem qabel il-proċedura b'TOOKAD. Prodotti medicinali li jipprevjenu jew inaqqsu l-aggregazzjoni tal-pjastrini m'għandhomx jinbdew għal tal-inqas 3 ijiem wara l-proċedura.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni

Jekk il-pazjent ikun attiv sesswalment ma' nisa li jistgħu johorġu tqal, hu u/jew is-sieħba tiegħu għandhom jużaw forma effettiva ta' kontroll tat-twelid sabiex jipprevjenu milli jkun hemm tqala waqt perjodu ta' 90 jum wara l-proċedura VTP.

Tqala u treddigh

TOOKAD mhuwiex indikat għall-kura tan-nisa.

Fertilità

Padeliporfin ma ġiex ittestjat għal effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-fertilità. Madankollu, l-istadji kollha ta' spermatogenezi ġew osservati fl-annimali. Ġiet osservata wkoll deġenerazzjoni epiteljali seminiferuza (*seminiferous epithelial degeneration*) minima f'raġel wieħed b'doża għolja b'*vacuolation*. Dawn it-tibdiliet kollha ġew ikkunsidrati li huma inċidentali u probabbilment relatati mal-proċedura tal-għoti ġol-vini.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

TOOKAD m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, peress li l-proċedura tinkludi anesteżija ġenerali, il-pazjenti m'għandhomx iwettqu kompiti kumplessi bħal li jsuqu jew jużaw magni sa 24 siegħa wara li jintuza anestetiku ġenerali.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod frekwenti fl-istudji kliniċi ta' Fażi II u III kienu disturbi fis-sistema urinarja u fis-sistema riproduttiva: diżurja (25.1 %), disfunzjoni erettili (21.1 %), ematurja (19.6 %), uġiġħ perineali/ematoma (15.3 %), żamma tal-awrina (13.3 %), urġenza biex tghaddi l-awrina (9.0 %), pollakjurja (7.3 %), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (5.5 %), inkontinenza (5.3 %) u nuqqas għal eġakulazzjoni (5.0 %).

Ġew osservati wkoll avvenimenti avversi mhux speċifiċi probabbilment marbutin mal-anesteżija ġenerali: amnesija globali tranżitorja, bradikardija, aritmija tas-sinus, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa, bronkospazmu, infjamazzjoni farinġeali, kongestjoni tal-apparat respiratorju, nawżja, remettar, stitikezza, deni, pressjoni baxxa proċedurali. Ġew irrappurtati wkoll xi każijiet ta' epatotossicità (1.5 %), bħal zieda fit-transaminases. Kollha kemm huma kienu hfief fl-intensità.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati huma elenkati hawn taht f' Tabella 1 skont il-klassifika tal-organi u l-frekwenza. F' kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bl-aktar serju l-ewwel segwit minn daww anqas serji. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bhala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 1: Sommarju tar-reazzjonijiet avversi kkunsidrati relatati ma' TOOKAD u/jew l-apparat tal-istudju u/jew il-proċedura tal-istudju fl-analiżi tas-sigurtà miġbura (N=398)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjoni fl-apparat ġenitourinarju ¹
	Mhux komuni	Axxess fil-prostata
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Libido mnaqqas
		Disturb affettiv
		Enkoprezi (<i>Encopresis</i>)
Disturbi fis-sistema nervuża	Mhux komuni	Ugħigh ta' ras
		Sturdament
		Xatka
		Disturb marbut mas-sensi
		Sensazzjoni bhal insetti mexjin fuq il-ġilda
Disturbi fl-ġhajnejn	Mhux komuni	Irritazzjoni tal-ġhajnejn
		Fotofobija
Disturbi vaskulari	Komuni	Ematoma
		Pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Dispnea tal-isforz
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Murliti
		Skumdità anorettali ²
		Ugħigh addominali
		Emorragija tar-rektum ³
	Mhux komuni	Skumdità addominali
		Ippurgar anormali
		Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatotossicità ⁴
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Ekkimozi (<i>Ecchymosis</i>)
		Raxx
		Eritema
		Ġilda xotta
		Hakk
		Depigmentazzjoni tal-ġilda (tnaqqis fil-kulur tal-ġilda)
Disturbi tal-muskoli u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Reazzjoni tal-ġilda
		Ugħigh fid-dahar ⁵
		Ugħigh fl-irqiq bejn il-koxxa u ż-żaqq (<i>groin</i>)
		Emorragija tal-muskoli
		Emartrozi (<i>Haemarthrosis</i>)
		Ugħigh muskolu-skeletriku
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni hafna	Ugħigh fl-estremità
		Zamma tal-awrina
		Ematurja
		Dizurja ⁶
		Disturbi biex tghaddi l-awrina ⁷

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Komuni	Stenozi uretrali Inkontinenza tal-awrina ⁸
	Mhux komuni	Emorragija ureterika
		Emorragija uretrali
		Disturbi fl-apparat tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni hafna	Ugħigh perineali ⁹
		Disfunzjoni sesswali tal-irgiel ¹⁰
	Komuni	Prostatite
		Ugħigh ġenitali ¹¹
		Ugħigh fil-prostata ¹²
		Ematospermja
	Mhux komuni	Emorragija ġenitali
		Nefha tal-pene ¹³
		Emorragija fil-prostata
		Nefha tat-testikoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni	Gheja
	Mhux komuni	Astenija
		Ugħigh fis-sit tal-kateter
		Falliment tal-apparat tal-laser
		Tbengil fis-sit tal-infuzjoni
		Nodulu
		Ugħigh
		Eritema fis-sit tal-applikazzjoni
Investigazzjonijiet	Komuni	Koagulazzjoni anormali ¹⁴
	Mhux komuni	Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm
		Żieda fit-trigliceridi fid-demmm
		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase
		Żieda fil-kolesterol fid-demmm
		Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm
		Tnaqqis fil-potassium fid-demmm
		Żieda fil-low density lipoprotein
		Żieda fl-ghadd tan-newtrofili
		Żieda fil-PSA
		Tnaqqis fil-piż
		Żieda fl-ghadd taċ-ċelloli bojod tad-demmm
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali	Komuni	Korriment perineali ¹⁵
	Mhux komuni	Proċedura kirurġika repetuta
		Kontużjoni
		Tnixxija tal-awrina wara l-proċedura
		Ugħigh proċedurali
		Tnixxija wara l-proċedura
		Waqgħa

It-termini li ġejjin jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti relatati li jiddeskrivi kondizzjoni medika aktar milli avveniment wiehed.

¹ Infezzjoni fl-apparat ġenito-urinarju (infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, orkrite, epididimite, ċistite).

² Skumdità anorettali (proktalgja, tenesmus tar-rektum).

³ Emorragija tar-rektum (emorragija anali).

⁴ Epatotossicità (żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase).

⁵ Ugħigh fid-dahar (id-diska intervertebrali maqbuza 'l barra).

- ⁶ Diżurja (uġiġh fil-bużżieqa tal-awrina, spażmu fil-bużżieqa tal-awrina, bużżieqa tal-awrina ipertonika, spażmu uretrali, uġiġh fl-apparat tal-awrina).
- ⁷ Disturbi biex tghaddi l-awrina (urġenza biex tghaddi l-awrina, pollakjurja, noktruja, tnaqqis fil-fluss tal-awrina, tisforza biex tghaddi l-awrina).
- ⁸ Inkontinenza tal-awrina (inkontinenza b'urġenza, inkontinenza, inkontinenza tal-awrina ta' stress).
- ⁹ Uġiġh perineali (uġiġh pelviku).
- ¹⁰ Disfunzjoni sesswalital-irġiel (disfunzjoni erettile, nuqqas ta' eġakulazzjoni, *dyspareunia*, disturb fl-eġakulazzjoni, ipospermja, eġakulazzjoni b'uġiġh, eġakulazzjoni 'il ġewwa, disfunzjoni sesswali, tnaqqis fil-volum tas-semen).
- ¹¹ Uġiġh ġenitali (uġiġh fil-pene, uġiġh fit-testikoli, uġiġh fl-iskrotu, orkite mhux infettiva, infjammazzjoni tal-kord spermatiku, kontużjoni ġenitali).
- ¹² Uġiġh fil-prostata (prostatizmu, disturbi fil-prostata, fibrozi fil-prostata).
- ¹³ Nefha tal-pene (*balanoposthitis*).
- ¹⁴ Koagulazzjoni anormali (żieda fil-fibrin D dimer, aPTT imtawwal, żieda fl-INR).
- ¹⁵ Korriment perineali (ematoma ta' wara l-proċedura, nekrozi, ematoma perineali, ematoma pelvika).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disfunzjoni erettile

Fl-istudju Ewropew ta' Fażi III, 60 (30.5 %) tal-pazjenti fl-fergħa ta' TOOKAD-VTP esperjenzaw disfunzjoni erettile u 16 (8.1 %) esperjenzaw nuqqas għal eġakulazzjoni. 53 (26.9 %) esperjenzaw disfunzjoni erettile għal aktar minn 6 xhur, inkluż 34 (17.3 %) pazjent li fihom, id-disfunzjoni erettile ma kinitx issolviet fl-aħħar tal-istudju. Meta l-analiżi kienet ristretta għal pazjenti li hadu VTP unilaterali, 33 (16.8 %) pazjent esperjenzaw disfunzjoni erettile għal aktar minn 6 xhur, inkluż 17 (8.6 %) -il pazjent li fihom id-disfunzjoni erettile ma kinitx issolviet fl-aħħar tal-istudju.

Żamma tal-awrina

Fl-istudju Ewropew ta' Fażi III, 30 (15.2 %) pazjent esperjenzaw żamma tal-awrina. Iż-żmien medjan għall-bidu taż-żamma tal-awrina kien 3 ijiem (1-417). Id-durata medjana kienet 10 ijiem (1-344).

Infezzjonijiet ġenito-urinarji

L-aktar infezzjonijiet komuni huma orkite, epididimite u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina inkluż ċistite. Fl-istudju Ewropew ta' Fażi II, 20 (10.2 %) pazjent fil-fergħa ta' TOOKAD-VTP esperjenzaw infezzjoni ġenitourinarja. F'5 (2.5 %) pazjenti, l-infezzjoni ġiet ikkunsidrata serja. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' infezzjonijiet ġenito-urinarji kien 22.5 jiem (4-360). Id-durata medjana kienet 21 jum (4-197).

Inkontinenza tal-awrina

Fl-istudju Ewropew ta' Fażi III, 25 (12.7 %) pazjent esperjenzaw inkontinenza tal-awrina (inkluż inkontinenza, inkontinenza tal-awrina ta' stress u inkontinenza b'urġenza). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' inkontinenza tal-awrina kien 4 ijiem (1-142). Fi 18-il pazjent, l-avveniment avvers issolva b'durata medjana ta' 63.5 jiem (1-360), u l-avveniment avvers kien għadu għaddej f'7 pazjenti fl-aħħar tal-istudju. Pazjent 1 (0.5 %) biss kellu inkontinenza tal-awrina severa (Grad 3). L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma kien jehtieg operazzjoni għall-inkontinenza.

Korriment perineali, uġiġh perineali u prostatite

Il-korriment perineali u l-uġiġh perineali sehhew f'46 (23.4 %) pazjent fl-istudju Ewropew ta' Fażi III ikkontrollat. F'xi kazijiet kien mehtieg sollijev mill-uġiġh għal uġiġh perineali jew skumdità anorettali. Pazjent wiehed kellu uġiġh perineali ta' Grad 3 li beda 35 ġimġha wara l-proċedura VTP, u dam għal madwar 35 ġimġha qabel issolva mingħajr sintomi morbużi.

Il-prostatite sehhet f'7 (3.6 %) pazjenti fl-istudju Ewropew ta' Fażi III ikkontrollat. Pazjent wiehed kellu prostatite ta' Grad 3 li ġiet ikkunsidrata serja li bdiet 4 ijiem wara l-proċedura VTP, u damet għal 31 jum qabel issolviet mingħajr konsegwenzi.

Stenozi uretrali

Fl-istudju pivotali Ewropew ta' Fażi III, żviluppat stenozi uretrali moderata jew severa f'2 (1.0 %) pazjenti 5 sa 6 xhur wara l-proċedura. Din kienet tehtieg dilatazzjoni uretrali (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi addizzjonali fl-istudji tal-kanċer tal-prostata ta' Fażi II u Awtorizzazzjoni Speċjali

Nekrozi ekstraprostatika

Sehhew żewġ każijiet ta' nekrozi ekstraprostatika eċċessiva minhabba kalibrazzjoni tal-laser skoretta imma mingħajr konsegwenzi kliniċi. Sehħ każ wiehed ta' fistula uretrali esterna minhabba t-tpoġġija skoretta tal-fibri (ara sezzjoni 4.4).

Fototossicità

F'pazjent ikkurat b'2 mg/kg ta' TOOKAD, każ wiehed ta' newropatija ottika iskemika ta' Grad 3 ġie rrapportat 33 jum wara l-proċedura VTP. Dan issolva b'difett żgħir fil-kamp viżiv.

Axxess fil-prostata

Ġie rrapportat avveniment avvers serju wiehed ta' axxess fil-prostata li ġie kkunsidrat sever fl-istudju li sar fl-Amerika Latina f'pazjent li kellu proċedura VTP unilaterali. Dan il-każ issolva fi żmien tlett ijiem.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm informazzjoni klinika limitata dwar doża eċċessiva li tinvolvi TOOKAD. Individwi b'saħħithom ġew esposti għal doži sa 15 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium (li jikkorrispondu għal 13.73 mg/kg ta' padeliporfin) mingħajr attivazzjoni tad-dawl u 23 pazjent ġew ikkurati b'6 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium (li tikkorrispondu għal 5.49 mg/kg ta' padeliporfin) mingħajr problemi sinifikanti tas-sigurtà.

Madankollu, titwil tal-fotosensitizzazzjoni huwa possibbli u għandhom jinżammu prekawzjonijiet għal kontra l-esponiment tad-dawl għal 24 siegħa aktar (ara sezzjoni 4.4).

Doża eċċessiva tad-dawl laser tista' żżid ir-riskju ta' nekrozi ekstraprostatika mhux mixtieqa (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sensitizzanti użati f'terapija fotodinamika/ta' radjazzjoni, Kodiċi ATC: L01XD07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Padeliporfin jinżamm fis-sistema vaskulari: Meta jiġi attivat b'dawl ta' laser ta' tul tal-mewġa (*wavelength*) ta' 753 nm, padeliporfin jikkawza kaskata ta' avvenimenti patofizjoloġiċi li jirriżultaw f'nekrozi fokali fi ftit jiem. L-attivazzjoni fl-vaskolatura tat-tumur illuminat, tiġġenera radikali tal-ossiġenu ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$) u b'hekk tikkawza ipoksja lokali li tinduċi r-rilaxx ta' radikali ta' *nitric oxide* ($\bullet\text{NO}$). Dan jirriżulta f'vażodilatazzjoni arterjali transitorja li tikkawza r-rilaxx tal-vażokostrittur, endothelin-1. Il-konsum mghaġġel tar-radikali ta' $\bullet\text{NO}$ mir-radikali tal-ossiġenu, jwassal għall-formazzjoni ta' speċi tan-nitroġenu reattivi (RNS, reactive nitrogen species) (eż. peroxynitrite), fl-istess hin ma' kostrizzjoni arterjali. Barra minn hekk, huwa maħsub li deformabbiltà indebolita żżid l-aggregabbiltà tal-eritrociti u l-koagulazzjoni tad-demem fl-interfaċċa tal-provvista arterjali (arterji tat-tmiġh) u l-mikroċirkulazzjoni tat-tumur, tirriżulta fl-okkluzjoni tal-vaskulatura tat-tumur. Dan jiżjed

bl-apoptozi taċ-ċelluli endoteljali indotta minn RNS u permezz tal-inizjazzjoni ta' nekrozi taċ-ċelluli tat-tumur propagata minnhom stess permezz tal-perossidazzjoni tal-membrana tagħhom.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat li rċiew TOOKAD-VTP, ġiet osservata nekrozi permezz ta' Immaġini b'Reżonanza Manjetika (MRI, Magnetic Resonance Imaging) f'jum 7. Kien hemm korrelazzjoni bejn l-enerġija totali mwassla u l-volum ta' nekrozi osservat f'jum 7. L-LDI jikkorrispondi mal-proporzjon tat-tul kumulattiv tat-truf tal-fibri illuminati (cm) għall-volum (cc) tal-parti fil-mira li se tiġi kkurata. Il-parti fil-mira tikkorrispondi għal-*lobe* li fih il-bijopsiji pożittivi. Il-volum tagħha jitkejjel wara delineazzjoni tal-prostata bl-użu tas-software ta' gwida għall-kura. Fl-istudji ta' Fazi II, il-kondizzjonijiet tal-kura li jikkorrispondu għal $LDI \geq 1$ ġew assoċjati ma' rata medja ta' nekrozi tal-parti fil-mira f'jum 7 ta' $89\% \pm 20.75$ għal kura unilaterali. $LDI \geq 1$ deher li kien assoċjat ma' volum ikbar ta' nekrozi fl-MRI ta' Jum 7 u parti akbar ta' pazjenti b'bijopsija negattiva wara 6 xhur meta mqabbel ma' $LDI < 1$ (ara sezzjoni 4.2).

Ma kien hemm l-ebda korrelazzjoni sinifikanti bejn il-perċentwali tan-nekrozi tal-prostata fl-MRI ta' Jum 7 u l-probabbiltà ta' bijopsija tal-prostata negattiva fis-segwitu.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju ta' Fazi III (PCM301)

L-istudju open-label pivotali ta' Fazi III (PCM301), li sar f' 10 pajjiżi Ewropej, qassam b' mod arbitrarju lil 413-il pazjent jew għall-fergħa ta' TOOKAD-VTP jew għall-fergħa ta' AS.

Il-kriterji tal-inklużjoni ewlenin kienu kanċer tal-prostata ta' riskju baxx b' adenokarċinoma tal-prostata ta' Gleason 3 + 3 bħala massimu, żewġ sa tliet *cores* pożittivi għall-kanċer u tul massimu tal-*core* tal-kanċer ta' 5 mm fi kwalunkwe *core* (tal-inqas 3 mm għall-pazjenti b' *core* pożittiv wiehed biss), stadju kliniku sa T2a, PSA \leq 10 ng/mL, volum tal-prostata daqs jew ikbar minn 25 cc u inqas minn 70 cc.

Il-kriterji tal-esklużjoni ewlenin kienu kwalunkwe kura preċedenti jew attwali għall-kanċer tal-prostata, kwalunkwe intervent kirurgiku għal ipertrofija tal-prostata beninna, stennija ta' għomor ta' inqas minn 10 snin, kondizzjonijiet mediċi li jipprekludu l-użu ta' anesteżija generali.

Il-proċedura VTP ikkonsistiet minn 10 minuti ta' injezzjoni ġol-vini ta' 4 mg/kg ta' TOOKAD segwita minn 22 minuta u 15-il sekonda ta' illuminazzjoni b' dawl laser ta' 753 nm b' 200 J/cm ta' fibra mwassal bl-użu ta' fibri ottiċi insterstizjali, imdahhla b' mod trasperineali fil-glandola tal-prostata. F'każ ta' marda unilaterali, kellha tiġi applikata kura fokali ta' *lobe* wiehed. F'każ ta' marda bilaterali (skoperta mad-dhul jew waqt is-segwitu), kellha tiġi applikata kura bilaterali, jew b' mod simultanju jew b' mod konsekuttiv. Ġiet permessa l-kura mill-ġdid tal-*lobes* li nstabu pożittivi għall-kanċer wara segwitu ta' 12-il xahar.

AS involviet kejl serjali u assolut tal-PSA u bijopsija tal-prostata ggwidata minn ultrasound wara 12 u 24 xahar.

L-istudju kellu żewġ punti ta' tmiem (endpoints) koprimarji għal TOOKAD-VTP meta mqabbel ma' AS:

- A Ir-rata ta' nuqqas ta' kanċer definita abbażi ta' istoloġija wara 24 xahar,
- B: Id-differenza fir-rata tal-falliment tal-kura assoċjata ma' progressjoni osservata tal-marda minn riskju baxx għal moderat jew għoli ta' kanċer tal-prostata. Riskju moderat/għoli ta' kanċer tal-prostata ġie definit bħala waħda milli ġejjin: > 3 *cores* pożittivi definittivament għall-kanċer; tendenza ta' Gleason primarja jew sekondarja \geq 4; tal-inqas tul ta' *core* tal-kanċer 1 ta' > 5 mm; PSA > 10 ng/mL fi tliet kejliet konsekuttivi; kanċer tal-prostata T3; metastazi, mewta relatata mal-kanċer tal-prostata.

Il-pazjenti kollha kellhom punteġġ Gleason \leq 3 + 3 fil-linja bażi.

F'kull tabella hemm ipprezentati wkoll ir-riżultati tal-pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni (pazjenti b' kanċer tal-prostata lokalizzat ta' riskju baxx unilaterali eskluzew dawk ta' riskju baxx hafna)

Tabella 2 tagħti l-katteristiċi fil-linja bażi skont il-fergħa.

Tabella 2: PCM301 – Karatteristiċi fil-Linja bażi skont il-fergħa għall-popolazzjoni (ITT, Intention-To-Treat) u l-pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

Karatteristika	popolazzjoni ITT		Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni	
	Fergħa TOOKAD-VTP N = 206	Fergħa AS N = 207	Fergħa TOOKAD-VTP N = 80	Fergħa AS N = 78
Età (snin)				
Medja (SD)	64.2 (6.70)	62.9 (6.68)	63.9 (6.27)	62.3 (6.32)
Medda: min, mass	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Pazjenti li għandhom > 75 sena, n (%)	6 (2.9)	6 (2.9)	0	0
Marda unilaterali, n(%)	157 (76.2)	163 (78.7)	80 (100)	78 (100)
Marda bilaterali, n(%)	49 (23.8)	44 (21.3)	Mhux applikabbli	Mhux applikabbli
Stadji kliniċi				
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)
Numru totali ta' cores pożittivi				
Medja (SD)	2.1 (0.68)	2.0 (0.72)	2.2 (0.74)	2.1 (0.76)
Medda: min, mass	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Volum stmat tal-prostata (cc)				
Medja (SD)	42.5 (12.49)	42.5 (11.76)	37.2 (9.67)	37.6 (9.63)
Medda: min, mass	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/mL)				
Medja (SD)	6.19 (2.114)	5.91 (2.049)	6.98 (1.796)	7.12 (1.704)
Medda: min, mass	0.1, 10.0	0.5, 10.0	1.0, 10.0	3.1, 10.0

Mill-206 individwi randomizzati b'TOOKAD-VTP, 10 ma rċievewx kura għal diversi raġunijiet inkluż irtirar mill-istudju, is-sodisfazzjoni ta' kriterji ta' esklużjoni, non-konformità u avvenimenti mediċi oħra.

Tabella 3 tiddekrivi l-punti ta' tmiem (*endpoints*) koprimarji tal-effikaċja fil-glandola tal-prostata shiħa u fil-*lobe* kkurat (popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni).

Tabella 3: PCM301 – Punti ta' tmiem (endpoints) koprimarji tal-effikaċja – Glandola tal-prostata shiġha u lobe/lobes kkurat(i)* – popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

Numru ta' individwi b'	Popolazzjoni ITT		Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni	
	Fergħa TOOKAD-VTP N = 206	Fergħa AS N = 207	Fergħa TOOKAD-VTP N = 80	Fergħa AS N = 78
A: Rata ta' nuqqas ta' kanċer definit abbażi ta' istoloġija wara 24 xahar,				
Bijopsija negattiva, n (%)	101 (49.0) ^a	28 (13.5) ^a	36 (45.0) ^e	8 (10.3) ^e
Bijopsija negattiva fil-lobe kkurat*, n (%)	129 (62.6) ^b	40 (19.3) ^b	52 (65.0) ^f	11 (14.1) ^f
L-ebda riżultat tal-bijopsija, n (%)	38 (18.4)	86 (41.5)	11 (13.8)	34 (43.6)
Individwi li kellhom terapija radikali li waslet għal bijopsija nieqsa, n (%)	12 (5.8)	55 (26.6) ^c	6 (7.5)	27 (34.6)
Raġunijiet oħra ^d , n (%)	26 (12.6)	31 (15.0)	5 (6.3)	7 (9.0)
Bijopsija pożittiva, n (%)	67 (32.5)	93 (44.9)	33 (41.3)	36 (46.2)
Bijopsija pożittiva fil-lobe kkurat*, n (%)	39(18.9)	81(39.1)	17(21.3)	33(42.3)
^a Proporzjon ta' Riskju (95% CI) = 3.62 (2.50 ; 5.26) ; valur p < 0.001 ^b Proporzjon ta' Riskju (95% CI) = 3.24 (2.41 ; 4.36) ; valur p < 0.001 ^c Fost is-60 pazjent li kellhom terapija radikali, 5 pazjenti kellhom bijopsija ta' Xahar 24 ^d Pereżempju: irtirar mill-istudju, raġuni medika, rifjut tal-individwu ^e Proporzjon ta' Riskju (95% CI) = 4.39 (2.18 ; 8.83) ; valur p < 0.001 ^f Proporzjon ta' Riskju (95% CI) = 4.61 (2.60 ; 8.16) ; valur p < 0.001				
B: Differenza fir-rata ta' falliment tal-kura assoċjata ma' progressjoni osservata tal-marda				
Numru ta' individwi fejn il-marda marret għall-agħar wara Xahar 24, n (%)	58 (28.2) ^g	121 (58.5) ^g	27 (33.8) ^h	53 (67.9) ^h
Progressjoni għal Gleason ≥ 4	49 (23.8)	91 (44.0)	19 (23.8)	40 (51.3)
Numru ta' individwi fejn il-marda marret għall-agħar fil-lobe kkurat* f'Xahar 24, n (%)	24(11.7) ⁱ	90(43.5) ⁱ	7(8.8) ^j	39(50.0) ^j
^g Proporzjon ta' Riskju Aġġustat (<i>Adjusted Hazard Ratio</i>) (95% CI) = 0.34 (0.24 ; 0.46) ; valur p ≤ 0.001 ^h Proporzjon ta' Riskju Aġġustat (95% CI) = 0.31 (0.20 ; 0.50) ; valur p ≤ 0.001 ⁱ Proporzjon ta' Riskju Aġġustat (95% CI) = 0.17 (0.12 ; 0.27) ; valur p ≤ 0.001 ^j Proporzjon ta' Riskju Aġġustat (95% CI) = 0.11 (0.05 ; 0.25) ; valur p ≤ 0.001				

* Il-lobe/lobes kkurat(i) fil-fergħa AS gie definit bħala l-lobe/lobes b' marda fil-linja bażi.

Objettiv sekondarju kien li tiġi ddeterminata d-differenza bejn iż-żewġ fergħat fir-rigward tar-rata ta' terapija radikali sussegwenti għall-kanċer tal-prostata. Mit-58 pazjent li pprogressaw fil-fergħa ta' TOOKAD-VTP, 11 biss irċiew terapija radikali, 18-il pazjent irċiew proċedura VTP oħra u 29 ma kinux irċiew kura ulterjuri fl-aħħar tal-istudju. Mill-121 pazjent li pprogressaw fil-fergħa ta' AS, 54 irċiew terapija radikali u 67 ma kinux irċiew xi kura attiva fl-aħħar tal-istudju. Il-pazjenti fil-fergħa ta' AS ma ġewx offruti VTP sussegwenti. Fil-valutazzjoni tat-tollerabbiltà globali sa Xahar 24, il-

pazjenti ta' wara r-registrazzjoni li rċivew terapija radikali ngħaddew ukoll fil-puntegġ tas-sintomi tal-prostata u tal-funzjoni erettili.

Tabella 4: PCM301 – Numru ta' individwi b'kura radikali wara 24 xahar – popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

Karatteristika	Popolazzjoni ITT		Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni	
	Fergħa TOOKAD-VTP N = 206	Fergħa AS N = 207	Fergħa TOOKAD-VTP N = 80	Fergħa AS N = 78
Numru ta' individwi li bdew kura radikali, n (%)	12 (5.8)	62 (29.9)	6 (7.5)	28 (35.9)
Numru ta' individwi li bdew kura radikali wara l-progressjoni, n (%)	11 (5.3)	54 (26.1)	5 (6.3)	25 (32.1)

Effett fuq il-morbiditya urinarja (IPSS) u l-funzjoni erettili (IIEF) wara TOOKAD-VTP

Kif muri f' Tabella 5, fl-istudju PCM301, il-Puntegġ Internazzjonali tas-Sintomi tal-Prostata (IPSS, International Prostate Symptoms Score) wera, żieda moderata 7 ijiem wara l-proċedura VTP, kemm fil-popolazzjoni ITT kif ukoll f' pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni. Dawk ir-riżultati tjeibu f' Xahar 3 u lura għall-valuri tal-linja bażi f' Xahar 6, b' aktar titjib sa Xahar 24. Fil-fergħa Sorveljanza Attiva, il-puntegġ IPSS iggrava ftit maż-żmien sa Xahar 24.

Tabella 5: PCM301 – Effett fuq il-morbiditya urinarja (IPSS) – popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

	Popolazzjoni ITT				Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni			
	Fergħa TOOKAD-VTP		Fergħa AS		Fergħa TOOKAD-VTP		Fergħa AS	
	n	Puntegġ medju (SD)	n	Puntegġ medju (SD)	n	Puntegġ medju (SD)	n	Puntegġ medju (SD)
Linja Bażi	179	7.6 (6.09)	185	6.6 (5.30)	71	6.7 (5.69)	73	6.0 (4.34)
Jum 7	180	14.8 (8.64)	Mhux applikabbli		72	14.2 (8.89)	Mhux applikabbli	
Xahar 3	179	9.6 (6.86)	190	7.2 (5.75)	71	8.7 (5.72)	72	6.6 (5.11)
Xahar 6	182	7.5 (6.06)	189	6.8 (5.84)	74	6.4 (5.33)	73	6.3 (5.36)
Xahar 12	177	7.2 (5.85)	173	7.3 (5.95)	71	5.7 (5.01)	68	7.1 (5.75)
Xahar 24*	165	6.6 (5.47)	154	8.2 (6.47)	66	5.5 (5.34)	55	8.6 (6.56)

*Il-puntegġi f' Xahar 24 jinkludu pazjenti li rċivew terapija radikali

Kif muri f' Tabella 6, fil-fergħa VTP tal-istudju PCM301, il-puntegġi fil-qasam tal-funzjoni erettili tal-kwestjonarju ta' 15-il mistoqsija Indiċi Internazzjonali tal-Funzjoni Erettili (IIEF-15, 15-question International Index of Erectile Function) urew tnaqqis sinifikanti, 7 ijiem wara l-proċedura VTP segwiti minn titjib sussegwenti fix-xhur ta' wara sa Xahar 24, fil-popolazzjoni ITT u fil-pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni.

Tabella 6: PCM301 – Effett fuq il-funzjoni erettili (IIEF) – popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

	Popolazzjoni ITT				Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni			
	Fergħa TOOKAD-VTP		Fergħa AS		Fergħa TOOKAD-VTP		Fergħa AS	
	n	Punteġġ medju (SD)	n	Punteġġ medju (SD)	n	Punteġġ medju (SD)	n	Punteġġ medju (SD)
Linja Bażi	184	18.6 (10.22)	188	20.6 (9.92)	74	18.4 (10.31)	74	20.8 (10.02)
Jum 7	165	11.5 (10.96)	Mhux applikabbli		68	10.1 (10.82)	Mhux applikabbli	
Xahar 3	171	14.7 (10.48)	182	21.0 (9.84)	69	14.3 (10.81)	70	21.7 (9.95)
Xahar 6	176	16.1 (9.98)	185	20.4 (9.83)	68	16.9 (9.78)	72	20.6 (9.85)
Xahar 12	170	15.1 (10.28)	167	19.9 (10.29)	70	16.7 (10.18)	65	20.4 (10.44)
Xahar 24*	159	15.0 (10.70)	152	16.8 (11.17)	62	15.4 (11.11)	54	16.4 (11.10)

*Il-punteġġi f'Xahar 24 jinkludu pazjenti li rċievew terapija radikali

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

It-tagħrif farmakokinetiku ta' TOOKAD ġie studjat fi 42 individwu rġiel b'saħħithom (mingħajr il-fotoattivazzjoni) u f'70 pazjent b'kanċer tal-prostata lokalizzat (wara l-fotattivazzjoni).

Distribuzzjoni

F'individwi rġiel b'saħħithom, il-volum medju ta' distribuzzjoni varja minn 0.064-0.279 L/kg, għal pożoloġiji minn 1.25 sa 15 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium li jindika distribuzzjoni fil-fluwidu ekstraċellulari. Volum ta' distribuzzjoni medju simili deher f'pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat b'2 u 4 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium (0.09-0.10 L/kg rispettivament).

Padeliporfin di-potassium jorbot hafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (99 %).

Studji *in vitro* jindikaw li TOOKAD aktarx mhuwiex *substrate* ta' trasportaturi ta' *uptake* tal-fwied OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 jew BSEP.

Bijotrasformazzjoni

Ġie osservat metabolizmu minimu ta' padeliporfin fi studji tal-metabolizmu *in vitro* f'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem u frazzjonijiet S9. F'dawn l-istudji ma ġie osservat l-ebda metabolit ta' padeliporfin.

Ma sar l-ebda studju *in vitro* jew *in vivo* b'padeliporfin radjotikkettat. Għalhekk, il-possibbiltà għal xi metabolizmu *in vivo* ta' padeliporfin ma tistax tiġi eskluża għalkollox.

Studji *in vitro* jindikaw li TOOKAD mhuwiex probabbli li jkun inibitur ta' enzimi ta' CYP450.

Studji *in vitro* jindikaw li TOOKAD ma jinibixxi P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP u BSEP iżda jista' jinibixxi kemm lil trasportaturi OATP1B1 kif ukoll ta' OATP1B3 (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' padeliporfin di-potassium f'individwi rġiel b'saħħithom kkurati minn 1.25 mg/kg sa 15 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium varjat minn 0.0245 sa 0.088 L/h/kg. Abbażi tal-analiżi popPK, il-*half-life* stmata hija 1.19 h ± 0.08 b'4 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium. Medda ta' eliminazzjoni medja simili dehret f'pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat ikkurati b'4 mg/kg u 2 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium (0.04-0.06 L/h/kg rispettivament). L-eliminazzjoni mill-awrina ta' padeliporfin f'individwi bnedmin b'saħħithom kienet baxxa hafna (< 0.2 % tad-doża). Meta tiġi kkunsidrata l-massa molekulari tiegħu u l-eliminazzjoni baxxa hafna tal-molekula mill-awrina, l-eliminazzjoni mill-ippurġar hija l-aktar rotta probabbli ta' eliminazzjoni fil-bniedem.

Popolazzjoni tal-anzjani

Kien hemm ftit wisq pazjenti li kellhom aktar minn 75 sena li ġew irregistrati fl-istudji fejn ittiehed il-kejl farmakokinetiku, għalhekk mhuwiex maghruf jekk hemmx differenza f' dawn il-pazjenti akbar fl-età meta mqabbla ma' pazjenti ta' età ta' inqas minn 75 sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Linearità/nuqqas ta' linearità

F'individwi rġiel b'saħħithom, is- C_{max} intweriet li kienet lineari minn 1.25 mg/kg sa 15 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium, li tkopri l-medda terapewtika.

Effetti ta' kovarjati (covariates) fuq it-tagħrif farmakokinetiku

L-effetti tal-età, tal-piż u tar-razza ġew investigati f'voluntiera u f'pazjenti b'saħħithom.

Ir-riżultati tal-istudju tal-popolazzjoni PK wera li l-età, ir-razza, l-istatus tas-saħħa u l-markaturi tal-funzjoni tal-fwied ma kellhomx probabbiltà li jkollhom impatt sostanzjali u bijoloġikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' TOOKAD.

Il-piż tal-ġisem tal-pazjenti (medda 60-120 kg) ippreżenta impatt żgħir fuq il-parametri tal-farmakokinetika ta' TOOKAD għal dozi sa 5 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn dozi ripetuti ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ittestjar *in vitro* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni identifika li padeliporfin għandu potenzjal baxx li jinduċi klastoġenicità meta illuminat minn raġġi ultravjola (UV, ultraviolet); dan jikkorrelata mal-mekkanizmu ta' azzjoni (formazzjoni ta' speċi ta' ossiġenu reattivi).

Padeliporfin intwera li huwa ċitotossiku fil-preżenza ta' irradjazzjoni UVA (*in vitro*) u ġie kkunsidrat fototossiku fil-fenek tal-Indi (*in vivo*).

Ma sarux studji b'padeliporfin dwar il-karċinogenicità u dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawm imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

5 snin

Wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' TOOKAD wara r-rikostituzzjoni b'soluzzjoni ta' 5 % glukozju, fl-kunjett tiegħu, intweriet għal 8 sigħat f' 15°C-25°C u f' 5°C ± 3°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien kemm idum maħzun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet li jinżamm fih qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Taghrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett tal-ħġieġ kulur l-ambra tat-tip I, issiġillat b'tapp tal-gomma rbattut b'siġill tal-aluminju u mgħotti b'għatu tat-tip flip-off tal-plastik blu, li fih 183 mg padeliporfin.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett tal-ħġieġ kulur l-ambra tat-tip I, issiġillat b'tapp tal-gomma rbattut b'siġill tal-aluminju u mgħotti b'għatu tat-tip flip-off tal-plastik abjad, li fih 366 mg padeliporfin.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-preprazzjoni tas-soluzzjoni għandha ssir f'ambjent b'dawl baxx.

TOOKAD jiġi ppreparat billi t-trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jiġi rikostitwit b':

- 20 mL ta' soluzzjoni ta' 5 % glukozju għal TOOKAD 183 mg,
- 40 mL ta' soluzzjoni ta' 5 % glukozju għal TOOKAD 366 mg,

Il-kunjett għandu mbagħad jithallat bil-mod għal 2 minuti. Kull mL tas-soluzzjoni li tirriżulta se jkun fih 9.15 mg ta' padeliporfin. Il-kunjett għandu jithalla f'pożizzjoni wieqfa għal 3 minuti mingħajr ma jitkompla jithawwad jew jiċċaqlaq. Minhabba l-karatteristiċi fotosensitizzanti ta' TOOKAD, il-kontenut tal-kunjett imbagħad għandu jiġi ttrasferti f'siringa opaka li għandha tinzamm f'pożizzjoni wieqfa għal 3 minuti sabiex jiġi żgurat li kwalunkwe ragħwa tisparixxi. Għandhom jintużaw filtru ta' injezzjoni ta' 0.22 µm u tubu opak sabiex jingħata l-prodott mediċinali lill-pazjent. Għandu jiġi segwit il-maniġġar standard tas-siringi.

Is-soluzzjoni rikostitwita hija skura. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien kemm idum maħżun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet li jinżamm fih qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU/NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurta'

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel jitnieda TOOKAD f'kull Stat Membru, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jżid l-għarfien u jipprovdi informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ċerti riskji identifikati importanti ta' padeliporfin, inkluż il-fotosensittività, u wkoll

informazzjoni dwar l-għażliet terapewtiċi eżistenti (inkluż VTP ma'TOOKAD) għall-kura tat-tip tal-kanċer tal-prostata, il-benefiċċji, ir-riskji u l-inċertezzi potenzjali ta' VTP ma'TOOKAD.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn TOOKAD jitqiegħed fis-suq, il-professionisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/l-persuni li jieħdu hsieb il-pazjent li huma mistennija jippreskrivu u jużaw TOOKAD ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Gwida ta' tagħrif għall-pazjent
- Linja gwida għat-tabib

Il-Gwida ta' tagħrif għall-pazjent dwar TOOKAD għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni dwar l-għażliet terapewtiċi eżistenti (inkluż VTP ma'TOOKAD) għall-kura tat-tip tal-kanċer tal-prostata
- Informazzjoni dwar il-benefiċċji, ir-riskji u l-inċertezzi potenzjali ta' VTP ma'TOOKAD, inkluż: inċertezzi dwar il-benefiċċju dejjiemi ta' TOOKAD; inċertezzi dwar is-sigurtà fit-tul ta' TOOKAD u l-effikaċja/is-sigurtà ta' kwalunkwe kura ohra meħtieġa bħal prostatektomija radikali
- Informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi għal medicina u l-probabbiltà li jkollhom minnhom, inkluż: disfunzjoni erettili, inkontinenza tal-awrina, żamma tal-awrina/kontrazzjoni uretrali, u fotosensittività u l-ħtieġa li jiġu segwiti r-regoli sabiex jiproteġu lilhom infushom mid-dawl għal 48 siegħa wara l-proċedura.

Il-Linja gwida għat-tabib dwar TOOKAD għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- L-għażliet (inkluż VTP ma'TOOKAD) għall-kura tal-kanċer tal-prostata tiegħu u l-benefiċċji, ir-riskji u l-inċertezzi potenzjali ta' VTP ma'TOOKAD:
 - Sabiex tiddikjara li informazzjoni wara sentejn wara l-proċedura TOOKAD -VTP hija limitata u konsegwentement, data dwar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' TOOKAD-VTP bħalissa mhijiex disponibbli
 - Informazzjoni dwar l-effikaċja/is-sigurtà ta' kwalunkwe kura sussegwenti meħtieġa, bħal prostatektomija radikali, bħalissa hija nieqsa
- Tispjega x'tinvolti l-proċedura VTP, inkluż il-ħtieġa li jiġu segwiti r-regoli sabiex jiproteġu lill-Pazjent mid-dawl għal 48 siegħa wara l-proċedura, minhabba l-effett fotosensitizzanti ta' TOOKAD u tipprovdni kopja tal-Fuljett ta' Tagħrif ta' TOOKAD lill-Pazjent qabel il-proċedura VTP
- Tispjega x'effetti sekondarji jista' jistenna l-Pazjent u l-probabbiltà li jkollu minnhom
- Tispjega l-proċedura kif ukoll ir-riżultati dwar l-effikaċja u s-sigurtà rilevanti ta' TOOKAD permezz ta' grafiċi sempliċi inklużi fil-Gwida ta' Tagħrif għall-Pazjent.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, il-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jinvestiga aktar l-effikaċja fit-tul ta' TOOKAD u l-impatt tagħha fuq il-progressjoni tal-marda inkluż l-impatt potenzjali fuq l-effikaċja ta' terapija radikali sussegwenti f'pazjenti b'riskju baxx ta' kanċer tal-prostata kif ukoll biex jikkarakterizza aktar is-sigurtà fit-tul ta' TOOKAD, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju ta' fażi 3 fejn il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju f'pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat meta mqabbel ma' sorveljanza attiva (studju ta' segwitu ta' 7 snin inkluż studju ta' bijopsija fid-dettall) (PCM301 FU5).	Sottomissjoni tar-riżultati finali tal-istudju: 31/12/2020
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jinvestiga aktar l-effikaċja fit-tul ta' TOOKAD u l-impatt tagħha fuq il-progressjoni tal-marda inkluż l-impatt potenzjali fuq l-effikaċja ta' terapija radikali sussegwenti f'pazjenti b'riskju baxx ta' kanċer tal-prostata (minbarra	Sottomissjoni tar-riżultati

Deskrizzjoni	Data mistennija
riskju baxx hafna) kif ukoll biex jikkarakterizza aktar is-sigurtà fit-tul ta' TOOKAD, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju ta' gruppi ta' osservazzjoni fit-tul ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat ta' riskju baxx unilaterali kkurati b'TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401).	finali tal-istudju: 31/12/2025

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 183 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Mannitol

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għal injezzjoni kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1228/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 183 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Mannitol

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għal injezzjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1228/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 366 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Mannitol

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għal injezzjoni kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1228/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 366 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.
in.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Mannitol

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għal injezzjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1228/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu TOOKAD u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuża TOOKAD
3. Kif għandek tuża TOOKAD
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen TOOKAD
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TOOKAD u għal xiex jintuża

TOOKAD huwa mediċina li fiha padeliporfin (bħala potassium salt). Dan jintuża biex jikkura rġiel adulti li jkollhom kanċer tal-prostata lokalizzat ta' riskju baxx f'*lobe* wiehed biss, bl-użu ta' teknika li jisimha terapija Fotodinamika Mmirata lejn il-Vaskulari (Vascular-Targeted Photodynamic therapy - VTP). Il-kura ssir taht anesteziku ġenerali (mediċini li jraqqduk biex jipprevjenu l-uġigh u l-iskumdità).

Jintużaw labar vojta (b'kanal minn ġewwa) biex jiddaħhlu l-fibri fil-post it-tajjeb fil-prostata. Meta jinghatalek, TOOKAD għandu jiġi attivat b'dawl laser li jixgħel fuq fibra li timmira d-dawl fuq il-kanċer. Imbagħad il-mediċina attivata tikkawża l-mewt taċ-ċelluli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuża TOOKAD

TOOKAD m'għandux jintuża jekk:

- Inti allergiku għal padeliporfin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Inti għaddejt minn proċedura biex tikkura ipertrofija prostatika beninna (*benign prostatic hyperplasia*) inkluż Resezzjoni Transuretrali tal-Prostata (TURP - *Trans-Urethral Resection of the Prostate*).
- Inti qed tiehu jewhadt qabel xi kura għall-kanċer tal-prostata.
- Inti ġejt dijanjostikat bi problema bil-fwied li tissejjah kolestaži.
- Inti qed ikollok taħrix tal-mard infjammatorju tal-imsaren tar-rektum.
- Inti ma tistax tiehu anestezija ġenerali jew tgħaddi minn proċeduri invażivi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

TOOKAD għandu jintuża biss minn personal imharreġ fil-proċedura ta' terapija VTP.

Kellem lit-tabib jew l-infermier tieghek jekk:

- Inti thoss xi irritazzjoni tal-ġilda jew problemi bil-viżta jew irritazzjoni tal-ghajnejn wara l-proċedura VTP.
- Inti tesperjenza diffikultajiet biex ikollok jew iżzomm erezzjoni.
- Inti thoss xi uġiġh anormali wara l-proċedura VTP.
- Inti għandek storja ta' tidjiq tal-uretra jew problemi fil-fluss tal-awrina.
- Inti tghaddi l-awrina b' mod involontarju wara l-proċedura VTP.
- Inti kellek marda infjammatorja attiva tal-imsaren jew xi kondizzjoni li tista' żżid ir-riskju li tikkawża konnessjoni anormali bejn ir-rektum u l-uretra (fistula rektouretrali).
- Inti għandek koagulazzjoni (tagħqid tad-demem) anormali.
- Inti għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqa jew jekk qed issegwi dieta b'ristrezzjoni tal-postassium.

Sa llum, informazzjoni wara sentejn wara l-proċedura VTP hija limitata u għalhekk, bħalissa, m'hemm data disponibbli sabiex wiehed ikun jaf jekk il-benefiċċju ta' **TOOKAD-VTP** huwiex dejjiemi.

Jekk tkun tehtieg aktar kura, bħalissa, hemm informazzjoni limitata dwar jekk **TOOKAD-VTP** jaffettwax ir-riżultati tal-effikacija u tas-sigurtà ta' kuri oħra (bħal kirurgija biex titneħha l-prostata jew radjoterapija).

Fotosensittività

Dawl qawwi jista' jikkawża reazzjonijiet tal-ġilda u skumdità fl-ghajnejn waqt li **TOOKAD** ikun fil-fluss tad-demem.

Għat-48 siegħa wara l-proċedura għandek tevita esponiment għal dawl tax-xemx dirett (inkluż mit-twieqi) u mis-sorsi kollha ta' dawl qawwi, kemm għewwa kif ukoll barra. Dan jinkludi sodod għat-tixmix, skrins tal-monitors tal-kompjuters (ara l-prekawzjonijiet ta' hawn taht), u dwal ta' eżamijiet mediċi minn apparat mediku.

Il-kremi ta' protezzjoni mix-xemx ma jiprotegukx mit-tip ta' dawl (kwazi infra-red) li jista' jikkawża problemi wara l-proċedura.

Jekk thoss skumdità fil-ġilda jew fl-ghajnejn waqt li tkun qiegħed l-isptar, għandek tghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek sabiex jitnaqqas il-livell tad-dawl u tittiehed aktar attenzjoni biex tippotegik minn dawl artifiċjali u naturali.

L-ewwel 12 -il siegħa wara proċedura VTP

Wara l-proċedura, int għandek tilbes nuċċali protettiv u se tinzamm taht sorveljanza medika għal tal-inqas 6 sigħat f'kamra b'dawl imnaqqas.

It-tim mediku tieghek se jiddeċiedi jekk tistax titlaq mill-isptar dakinhar filgħaxija meta tingħata l-kura. Jaf ikollok bżonn tibqa' l-lejl jekk ma tkunx irkuprajt għalkollox mill-anestetiku ġenerali u skont il-kondizzjoni tieghek.

Int għandek tibqa' taht kondizzjonijiet ta' dawl imnaqqas, mingħajr ma tesponi lill-ġilda tieghek jew lil ghajnejk għad-dawl tax-xemx. Uża biss bozoz b'potenza massima ta' 60 watt (għal bozza tal-filament) jew ta' 6 watts (għal dawl LED), jew ta' 12-il watt (għal dawl fluworexxenti li juża ftit enerġija). Tista' tara t-televixin minn distanza ta' 2 metri u, minn 6 sigħat wara l-proċedura, tista' tuża apparat elettroniku bħal smartphones, tablets u kompjuters. F'każ li jkollok bżonn toħroġ matul il-ġurnata, għandek tilbes ilbies protettiv u nuċċali ta' protezzjoni kbira biex tghatti l-ġilda tieghek u ghajnejk.

12-48 siegħa wara proċedura VTP

Tista' toħroġ barra matul il-ġurnata iżda f'partijiet dellija jew meta jkun sema mgħajjeb bs-shab biss. Għandek tilbes ilbies skur u toqghod attent biex tippotegi idejk u wiċċek mix-xemx.

Meta jkunu għaddew 48 siegħa wara l-proċedura, tista' tkompli bl-attivitatijiet normali tieghek u tista' tiġi espost għal dawl tax-xemx dirett.

L-ebda pazjent b'kondizzjonijiet sensitivi għad-dawl bħal porfirja, storja ta' sensitività għad-dawl tax-xemx, jew storja ta' dermatite fotosensittiva ma rċieva TOOKAD fl-istudji kliniċi. Madankollu, id-durata qasira tal-azzjoni ta' TOOKAD tfisser li r-riskju ta' fotosensittività miżjuda huwa mistenni li jkun baxx jekk il-prekawzjonijiet kontra esponiment għad-dawl jiġu segwiti b'mod strett.

Jista' jkun hemm riskju addizzjonali ta' fotosensittività tal-ġhajnejn f'pazjenti li rċievew terapija kontra VEGF ġol-ġhajnejn (medicini li jintużaw biex jipprevjenu t-tkabbir ta' važi tad-demem ġodda). Jekk inti rċievejt terapija VEGF qabel, għandek toqgħod aktar attent li tipproteġi ġhajnejk mid-dawl għal 48 siegħa wara injezzjoni ta' TOOKAD. L-uzu fl-istess hin ta' inibituri ta' VEGF sistemici mhux rakkomandat ma' TOOKAD.

Ara wkoll taħt “Medicini oħra u TOOKAD” għal medicini fotosensitizzanti.

Diffikultajiet biex ikollok jew iżzomm erezzjoni

Ftit wara l-proċedura huma possibbli xi diffikultajiet biex ikollok jew iżzomm erezzjoni u dawn jistgħu jidumu għal aktar minn 6 xhur.

Riskju ta' ħsara hdejn il-glandola tal-prostata

Minhabba li l-fibri li jgħorru d-dawl iridu jiddaħħul b'tali mod li l-lobe sħiħ tal-glandola tal-prostata jiġi espost, huwa possibbli li ssir xi ħsara fuq barra tal-prostata. Normalment dan ikun biss ix-xaħam madwar il-prostata u mhux importanti iżda organi viċin bħall-bużżieqa tal-awrina u r-rektum jistgħu jiġu potenziżjalment affettwati. Dan normalment jista' jiġi evitat b'ippjanar b'attenzjoni iżda jekk isehh, hemm riskju ta' konnessjoni anormali li tiffurma bejn ir-rektum u l-bużżieqa tal-awrina jew il-ġilda. Dan huwa rari hafna.

Problema assoċjata mal-uretra

Jekk għandek storja ta' tidjiq tal-uretra jew problemi bil-fluss tal-awrina, il-kura tista' żżid ir-riskju ta' fluss baxx u żamma tal-awrina.

Inkontinenza tal-awrina

Giet osservata inkontinenza tal-awrina li damet żmien qasir li tista' tirriżulta minn infezzjoni fl-apparat tal-awrina jew minn urġenza li tiġi kkawżata minn irritazzjoni lill-uretra minhabba l-proċedura. Il-kondizzjoni titjeb waħidha jew b'kura tal-infezzjoni.

Mard infjammatorju attiv tal-imsaren

Jekk kellek mard infjammatorju attiv tal-imsaren jew xi kondizzjoni li tista' żżid ir-riskju ta' konnessjoni anormali bejn ir-rektum u l-uretra (fistula rektouretrali), il-kura għandha tingħata biss wara valutazzjoni b'attenzjoni.

Koagulazzjoni anormali

Il-pazjenti b'koagulazzjoni anormali jista' jkollhom fsada eċċesiva dovuta għall-inserzjoni tal-labar meħtieġa biex jippożizzjonaw il-fibri li jiggwidaw id-dawl laser. Dan jista' jikkawża wkoll tbenġil, demm fl-awrina u/jew uġiġh lokali. Il-koagulazzjoni anormali mhijiex mistennija li taffettwa kemm taħdem tajjeb il-kura; madankollu, huwa rakkomandat li medicini li jaffettwaw il-koagulazzjoni jitwaqqfu qabel u għall-perjodu immedjat wara l-proċedura VTP.

Ara wkoll taħt “Medicini oħra u TOOKAD” għall-effetti tal-antikoagulanti u tal-medicini kontra l-pjastrini (*patelets*).

Pazjenti fuq dieta ta' potassium kkontrollat

Din il-medicina fiha l-potassium. B'mod ġenerali, id-doża ta' TOOKAD fiha inqas minn 1 mmol (39 mg) potassium, jiġifieri essenzjalment “hieles mill- potassium”. Madankollu, pazjenti li jiżnu aktar minn 115-il kg se jirċievu aktar minn 1 mmol potassium. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fiil-funzjoni tal-kliwiew jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta u fejn zieda fil-potassium fis-serum tiġi kkunsidrata ta' ħsara.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tingħata lil tfal u adolexxenti ta' età ta' inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u TOOKAD

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluż mediċini miksubin mingħajr riċetta. Xi mediċini (b'mod partikolari xi mediċini li jiffotosensitizzaw jew li jaffettwaw il-koagulazzjoni) jistgħu jinteraġixxu ma' TOOKAD u għandhom jitwaqqfu qabel jintuza TOOKAD. Int tista' tkun ukoll meħtieġ li ma tiħux ċerti mediċini għal diversi jiem wara l-proċedura VTP. It-tabib tiegħek se jirrakkomanda wkoll x' mediċini jistgħu jiġu sostitwiti fejn xieraq u meta dawn il-mediċini jistgħu jinbdew mill-ġdid wara l-proċedura VTP.

It-tipi ta' mediċini li ġejjin jistgħu jkunu dawk li t-tabib tiegħek se jirrakkomandalek li twaqqaf temporanjament:

Mediċini b'effett potenzjalment fotosensitizzanti:

- Ċerti antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni (tetracyclines, sulphonamides, quinolones).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jikkuraw kondizzjonijiet psikjatriċi (phenothiazines).
- Ċerti mediċini li jintużaw fid-dijabete tat-tip II (sulphonamides ipoglicemici).
- Ċerti mediċini li jintużaw għall-pressjoni baxxa, edema, insuffiċjenza tal-qalb jew insuffiċjenza tal-kliwi (dijureticiċithiazide).
- Medicina li tintuza biex tikkura infezzjonijiet fungali (griseofulvin).
- Medicina li tintuza biex tikkura aritmija kardijaka (amiodarone).

Dawn il-mediċini għandhom jitwaqqfu tal-inqas 10 jiem qabel il-proċedura b'TOOKAD, u għal tal-inqas 3 jiem wara l-proċedura, jew jiġu sostituti b'kuri oħra mingħajr karatteristiċi fotosensitizzanti. Jekk ma jkunx possibbli li titwaqqaf medicina fotosensitizzanti (bħal amiodarone), tista' ssehh sensitività miżjuda, jista' jkollok b'zonn tipproteġi ruħek minn esponiment għal dawl dirett għal perjodu itwal.

Antikoagulanti (mediċini li jipprevjenu l-koagulazzjoni tad-demem)

Dawn il-mediċini (eż. acenocoumarol, warfarin) għandhom jitwaqqfu tal-inqas 10 jiem qabel il-proċedura VTP b'TOOKAD.

Aġenti kontra l-pjastrini (mediċini li jnaqqsu l-aggregazzjoni (it-twaħħil) tal-pjastrini fid-demem u jnaqqsu l-koagulazzjoni)

Dawn il-mediċini (eż. aċidu aċetilsaliciliku) għandhom jitwaqqfu tal-inqas 10 jiem qabel il-proċedura VTP b'TOOKAD u jinbdew mill-ġdid tal-inqas 3 jiem wara l-proċedura.

Mediċini oħra li jistgħu jinteraġixxu ma' TOOKAD

L-użu ta' mediċini bħal repaglinide, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glyburide għandu jiġi evitat dakinar tal-ġhoti ta' TOOKAD u għal tal-inqas 24 siegħa wara l-ġhoti.

Kontraċezzjoni

Inti jew is-sieħba tiegħek jew it-tnejn li intom għandkom tużaw forma effettiva ta' kontroll tat-twelid biex tipprevjenu lis-sieħba tiegħek milli toħroġ tqila għal 90 jum wara l-proċedura VTP. Iċċekkja mat-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontroll tat-twelid li għandek tuza u kemm għandek iddum tuzahom. Jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila fi żmien tliet xhur mill-kura tiegħek, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Tqala u treddiġh

TOOKAD mhux indikat għall-kura tan-nisa.

Sewqan u thaddim ta' magni

TOOKAD m'ghandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, peress li l-proċedura tinkludi anesteżija ġenerali, m'ghandekx twettaq kompiti kumplessi bhal li ssuq jew tuża magni sa 24 siegħa wara li jintuża anestetiku ġenerali.

3. Kif ghandek tuża TOOKAD

TOOKAD huwa ristrett għal użu fi sptar biss. Dan għandu jintuża biss minn personal imħarreġ fil-proċedura ta' terapija VTP.

Doża

Id-doża rakkomandata ta' TOOKAD hija ta' doża waħda ta' 3.66 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem, injettata ġo vina. Kull injezzjoni ddum 10 minuti.

Għal istruzzjonijiet għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-rikostituzzjoni ta' TOOKAD qabel l-injezzjoni, ara "Rikostituzzjoni ta' TOOKAD trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni".

Se jiġi kkurat biss il-*lobe* li fih il-kanċer. Mhumiex rakkomandati proċeduri VTP addizzjonali tal-prostata.

Il-proċedura VTP

Il-jum ta' qabel u fil-bidu tal-proċedura VTP, issir preparazzjoni tar-rektum sabiex jitnaddaf. It-tabib tiegħek jista' jippreksrivilek antibijotiċi biex jipprevjenu infezzjoni u inibituri alfa (*alpha blockers* - mediċini mogħtija biex jipprevjenu diffikultajiet meta tghaddi l-awrina). Qabel il-proċedura VTP, inti se tinghata anestetiku ġenerali biex iraqqudek. Fibri li jgħorru d-dawl laser jiddaħħlu fil-glandola tal-prostata billi jintużaw labar vojta b'kanal ġo fihom. TOOKAD jiġi attivat immedjatament wara l-injezzjoni permezz ta' dawl li jixgħel fil-fibri minn apparat tal-laser imqabbad.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Barra minn hekk, id-dhul tal-labar fil-glandola tal-prostata u d-dhul tal-kateter tal-awrina għall-proċedura jista' jkun assoċjat ma' effetti sekondarji ulterjuri.

Jistgħu jseħhu effetti sekondarji possibbli b'TOOKAD u bil-proċedura VTP.

Jekk ikollok xi effett sekondarju minn ta' hawn taht, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament:**

- Żamma tal-awrina (ma tkunx tista' tghaddi l-awrina). Fil-ftit jiem wara l-proċedura VTP, xi pazjenti jista' jkollhom diffikultajiet (fluss baxx minhabba tidjiq tal-uretra) jew ma jkunux jistgħu jgħaddu l-awrina. Dan jista' jehtieg li jiddaħħal kateter ġol-bużzieqa tal-awrina tiegħek minn ġol-pene u l-kateter se jibqa' hemm għal ftit jiem jew ġimghat biex inehhi l-awrina.
- Jistgħu jseħhu deni, uġigh u nefha tal-parti tal-operazzjoni wara l-proċedura. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina, fil-prostata jew fis-sistema ġenitali. F'dan il-każ, inti għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek peress li jista' jkollok bżonn analiżi ulterjuri tad-demj jew tal-awrina u kura bl-antibijotiċi. Dawn l-infezzjonijiet normalment jiġu kkurati faċilment.

Barra mill-effetti sekondarji mnizzlin preċedentement, jistgħu jseħhu effetti sekondarji oħra.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Problemi biex tghaddi l-awrina jew uġiġ meta tagħmel dan (inkluż uġiġ jew skumdità meta tghaddi l-awrina, uġiġ fil-bużżieqa tal-awrina, il-htieġa li tghaddi l-awrina b'mod urġenti jew aktar ta' spiss jew billejl, tghaddi l-awrina b'mod involontarju).
- Problemi sesswali (inkluż diffikultà biex ikollok jew iżzomm erezzjoni, nuqqas ta' eġakulazzjoni, nuqqas ta' aptit jew uġiġ waqt l-att sesswali),
- Demm fl-awrina (ematurja),
- Uġiġ perineali inkluż tbengiġ fil-ġilda, tbengiġ hdejn fejn jiddahhlu l-labar fil-prostata, uġiġ u sensitività,
- Uġiġ u skumdità ġenitali (infjammazzjoni tat-testikoli jew tal-epididymis, uġiġ minhabba infjammazzjoni jew fibrozi tal-prostata).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Skumdità anorettali (skumdità hdejn l-anus jew eżatt ġol-anus), murliti (piles), proktalġja (uġiġ fil-parti anali),
- Problemi bl-imsaren (inkluż dijarea jew meta xi drabi tghaddi l-ippurgar f'postijiet ohra minbarra t-tojlit).
- Uġiġ ġenerali jew muskoluskelettriku (uġiġ fil-muskoli/fl-ghadam, uġiġ fit-tarf tad-dirġajn/tar-riglejn, uġiġ fid-dahar jew fsada fil-ġogi).
- Ematospermja (preżenza tad-demm fil-eġakulazzjoni).
- Pressjoni tad-demm għolja.
- Żieda fil-lipidi fid-demm, żieda fil-lactate dehydrogenase, żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm, żieda fil-creatine phosphokinase, tnaqqis fil-potassium, żieda fil-antiġen speċifiku għall-prostata (PSA, prostatic specific antigen).
- Reazzjoni tal-ġilda, eritema (hmura), raxx, nixfa, ħakk, depigmentazzjoni (telf ta' kulur).
- Testijiet tad-demm anormali relatati mal-koagulazzjoni.
- Skumdità fil-parti addominali.
- Gheja

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Sturdament, waqgħa,
- Uġiġ ta' ras,
- Disturb sensorju, formikazzjoni (thoss bħal insetti mixjin fuq jew taht il-ġilda).
- Irritazzjoni tal-ghajnejn, fotofobija (intolleranza għad-dawl).
- Dispnea tal-isforz (qtuġh ta' nifs eċċessiv waqt jew wara l-eżerċizzju).
- Disturb fil-burdata.
- Tnaqqis fil-piż.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendix V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TOOKAD

Inti mhux se jkollok bżonn taħzen din il-medicina. Din il-medicina tinhażen taht ir-responsabbiltà tal-ispeċjalista.

L-informazzjoni li ġejja qed tingħata biss għall-ispeċjalista.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta forma ta' arma wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi frigg (2°C-8°C).

Ahžen fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mill-umdità.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu r-reqwiziti lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih TOOKAD

- Is-sustanza attiva hi padeliporfin.
Kull kunjett ta' TOOKAD 183 mg fih 183 mg ta' padeliporfin (bhala potassium salt).
Kull kunjett ta' TOOKAD 366 mg fih 366 mg ta' padeliporfin (bhala potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.
- L-ingredjent l-iehor huwa mannitol.

Kif jidher TOOKAD u l-kontenut tal-pakkett

TOOKAD huwa trab skur.

Kull kartuna ta' TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fiha kunjett tal-ħgieg kulur l-ambra b'għatu blu.

Kull kartuna ta' TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fiha kunjett tal-ħgieg kulur l-ambra b'għatu abjad.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'<{XX/SSSS}>.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss huwa maħsub biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Rikostituzzjoni ta' TOOKAD trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Is-soluzzjoni għandha tiġi ppreparata f'ambjent b'dawl baxx minħabba l-karatteristiċi fotosensitizzanti tal-mediċina.

1. Irrikostitwixxi s-soluzzjoni billi żżid:
 - għal TOOKAD 183 mg: **20 mL** ta' soluzzjoni ta' 5 % glukozju fil-kunjett li fih it-trab;

- għal TOOKAD 366 mg: **40 mL** ta' soluzzjoni ta' 5 % glukożju fil-kunjett li fih it-trab;
- 2. Ħallat il-kunjett bil-mod għal 2 minuti. Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni hija ta' 9.15 mg/mL.
- 3. Ħalli l-kunjett joqgħod f'pożizzjoni vertikali għal 3 minuti mingħajr ma tkompli thawdu jew iċċaqalqu.
- 4. Ittrasferixxi l-kontenut tal-kunjett f'siringa opaka.
- 5. Ħalli s-siringa opaka toqgħod f'pożizzjoni vertikali għal 3 minuti sabiex tiżgura li r-raqħwa tisparixxi.
- 6. Poġġi filtru ta' injezzjoni ta' 0.22 µm fuq is-siringa.
- 7. Qabbad tubu opak mal-filtru.

Is-soluzzjoni rikostitwita għall-infużjoni hija skura.

Illuminazzjoni għall-fotoattivazzjoni ta' TOOKAD

TOOKAD jiġi attivat lokalment immedjatament wara l-injezzjoni permezz ta' dawl laser b'753 nm li jitwassal permezz ta' fibri ottiċi interstizzjali minn apparat tal-laser b'potenza ta' 150 mW/cm ta' fibra, li jwasslu enerġija ta' 200 J/cm matul 22 minuta u 15-il sekonda.

L-ippjanar tal-pożizzjoni tal-fibri ottiċi għandu jsiru fil-bidu tal-proċedura bl-użu tas-software ta' gwida għall-kura. Waqt il-proċedura, il-fibri ottiċi jintgħazlu u jiġu ppożizzjonati b'mod transperineali fil-glandola tal-prostata taht gwida tal-ultrasound sabiex jinkiseb Indici tad-Densità tad-Dawl (LDI) ≥ 1 fit-tessut fil-mira.

Kondizzjonijiet ta' hażna

Ahżen fi friġġ (2°C-8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara rikostituzzjoni b'soluzzjoni ta' 5 % glukożju fil-kunjett tiegħu, l-istabbiltà kimika u fizika ta' TOOKAD intweriet għal 8 sigħat f'15°C-25°C u f'5°C \pm 3°C. Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien kemm idum mażzun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet li jinżamm fih qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.