

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOOKAD 183 mg poeder voor oplossing voor injectie
TOOKAD 366 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TOOKAD 183 mg poeder voor oplossing voor injectie
Elke injectieflacon bevat 183 mg padeliporfin (als het dikaliumzout).

TOOKAD 366 mg poeder voor oplossing voor injectie
Elke injectieflacon bevat 366 mg padeliporfin (als het dikaliumzout).

Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 9,15 mg padeliporfin.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie. Het poeder is een donker lyofilisaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TOOKAD is geïndiceerd als monotherapie voor volwassen patiënten met nog niet eerder behandeld unilateraal adenocarcinoom van de prostaat met een laag risico met een levensverwachting ≥ 10 jaar en:

- klinisch stadium T1c of T2a;
- Gleason-score ≤ 6 , op basis van hogeresolutiebiopsiemethoden;
- PSA ≤ 10 ng/ml;
- 3 positieve kankerkernen met een maximale kankerkernlengte van 5 mm in één van de kernen of 1-2 positieve kankerkernen met $\geq 50\%$ kanker in één van de kernen of een PSA-dichtheid $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dosering en wijze van toediening

TOOKAD is uitsluitend bedoeld voor gebruik in een ziekenhuis. Het middel mag uitsluitend worden gebruikt door personeel dat is getraind in de verrichting Vascular-Targeted Photodynamic therapy (VTP, fotodynamische therapie gericht op de vasculatuur).

Dosering

De aanbevolen dosering van TOOKAD is een enkelvoudige dosis van 3,66 mg/kg padeliporfin.

TOOKAD wordt toegediend als onderdeel van een focale VTP. De VTP-verrichting wordt uitgevoerd onder gebruikmaking van een algeheel anestheticum na voorbereidende behandeling van het rectum.

Profylactische antibiotica en alfablokkers kunnen afhankelijk van het oordeel van de arts worden voorgeschreven.

Herbehandeling van dezelfde kwab of daaropvolgende behandeling van de contralaterale kwab van de prostaat worden niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populaties

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie. Naar verwachting is de blootstelling aan padeliporfin verhoogd en/of verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er kan geen specifieke aanbeveling voor de dosering worden gedaan. TOOKAD moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

TOOKAD is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten bij wie cholestase is vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Verminderde nierfunctie

De uitscheiding van TOOKAD via de nieren is minimaal, dus bij patiënten met een verminderde nierfunctie is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Dit geneesmiddel bevat kalium. Hiermee moet rekening worden gehouden (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen specifieke dosisaanpassing noodzakelijk in deze populatie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van TOOKAD bij pediatrische patiënten bij de behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico.

Wijze van toediening

TOOKAD is bedoeld voor intraveneus gebruik. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Belichting voor fotoactivering van TOOKAD

De oplossing wordt toegediend via intraveneuze injectie in 10 minuten. Vervolgens wordt de prostaat onmiddellijk gedurende 22 minuten en 15 seconden belicht met laserlicht met een golflengte van 753 nm dat via interstitiële optische vezels uit een laserapparaat wordt geleverd met een vermogen van 150 mW/cm vezel, waarbij een energie van 200 J/cm wordt geleverd.

Het op zijn plaats brengen van de optische vezels moet aan het begin van de verrichting worden gedaan met behulp van de behandelingsgeleidingssoftware. Tijdens de verrichting worden het aantal en de lengte van de optische vezels gekozen naargelang van de vorm en grootte van de prostaat en de optische vezels worden transperineaal onder echogeleiding in de prostaatklier geplaatst om een Light Density Index (LDI, lichtdichtheidsindex) ≥ 1 in het doelweefsel te verkrijgen. Behandeling mag niet plaatsvinden bij patiënten bij wie geen LDI ≥ 1 tot stand kan worden gebracht (zie rubriek 5.1).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

Eerdere prostaatinterventies waarbij de inwendige urinewegsfincter mogelijk beschadigd is geraakt, waaronder transurethrale resectie van de prostaat (TURP) voor benigne prostaathypertrofie. Huidige of eerdere behandeling voor prostaatkanker.

Patiënten bij wie cholestase is vastgesteld.

Huidige exacerbatie van rectale inflammatoire darmziekte (zie rubriek 4.4).

Een medische aandoening die de toediening van een algeheel anestheticum of invasieve verrichtingen uitsluit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tumorlokalisatie

Vóór behandeling moet de tumor nauwkeurig worden gelokaliseerd en bevestigd als unilateraal met behulp van hogeresolutiebiopsiemethoden op basis van de huidige beste praktijken, zoals multiparametrische MRI-gebaseerde methoden of templategebaseerde biopsieverrichtingen.

Gelijktijdige behandeling van beide prostaatkwabben ging in klinische onderzoeken gepaard met een inferieure uitkomst en mag niet worden uitgevoerd.

Onvoldoende patiënten ondergingen herbehandeling van de ipsilaterale kwab of daaropvolgende behandeling van de contralaterale kwab om de werkzaamheid en veiligheid van een tweede TOOKAD-VTP-verrichting te bepalen.

Follow-up na TOOKAD-VTP

Er zijn beperkte biopsiegegevens na 2 jaar na de TOOKAD-behandeling, dus de werkzaamheid op de lange termijn is niet bepaald. Na follow-upbiopsie van de behandelde kwab in maand 12 en 24 is residuale tumor gevonden, doorgaans buiten het behandelde deel, maar incidenteel binnen het necrosegebied.

Er zijn beperkte gegevens over uitkomsten op de lange termijn en over mogelijke gevolgen van lokale littekenvorming na TOOKAD in geval van ziekteprogressie.

Het is gebleken dat op dit moment TOOKAD-VTP de noodzaak van radicale therapie en de ermee samenhangende toxiciteit uitstelt. Om te bepalen of TOOKAD-VTP curatief is bij een deel van de patiënten is langere follow-up noodzakelijk.

Na TOOKAD-VTP moeten patiënten rectaal worden getoucheerd (digital rectal examination, DRE) en moet hun serum-PSA worden gecontroleerd, met inbegrip van een beoordeling van de PSA-dynamiek (PSA-verdubbelingstijd en PSA-snelheid). In de eerste 2 jaar na VTP en elke 6 maanden daarna moet de PSA elke 3 maanden worden getest om de PSA-dynamiek te beoordelen (PSA-verdubbelingstijd (Doubling Time, DT), PSA-snelheid). De aanbeveling is om ten minste eenmaal per jaar en vaker indien klinisch gerechtvaardigd een rectaal toucher (DRE) uit te voeren. Routinematige biopsie wordt aanbevolen 2-4 jaar en 7 jaar na VTP, met extra biopsieën op basis van klinische/PSA-beoordeling. mpMRI kan worden gebruikt ter verbetering van de besluitvorming, maar momenteel niet ter vervanging van biopsie. In geval van positieve biopsieën geldt dat patiënten die de drempelwaarde voor ziekte met een laag risico overschrijden (d.w.z. met een GS >6, >3 positieve kernen of een enkele kernlengte >5 mm) het behandelingsadvies moeten krijgen radicale therapie uit te laten voeren.

Radicale therapie na VTP-verrichting

De veiligheid en werkzaamheid van daaropvolgende radicale therapie (chirurgie of radiotherapie) is onzeker. Met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van radicale prostatectomie na TOOKAD-VTP is beperkte informatie beschikbaar. In kleine series van operaties zijn meldingen geweest van T3-tumoren, positieve randen en impotentie. In de 24 maanden van het centrale Europese fase III-onderzoek waren er geen patiënten die radicale radiotherapie na TOOKAD-VTP ondergingen.

Fotosensibiliteit

Er bestaat een risico op huid- en oogfotosensibiliteit bij blootstelling aan licht na TOOKAD-VTP.

Het is van belang dat alle patiënten gedurende 48 uur na de verrichting de onderstaande lichtvoorzorgsmaatregelen in acht nemen om het risico op schade aan de huid en ogen tot een minimum te beperken.

Patiënten moeten blootstelling aan direct zonlicht (ook door het raam) en alle bronnen van fel licht, zowel binnen als buiten, vermijden. Dit omvat zonnebanken, fel schijnsel van computerschermen en medische onderzoekslampen, zoals oftalmoscopen, otoscopen en endoscopieapparatuur, gedurende 48 uur na de VTP-verrichting.

Zonnebrandcrèmes beschermen niet tegen nabij-infrarood licht en bieden daarom geen afdoende bescherming.

Als de patiënt huid- of oogklachten meldt tijdens de ziekenhuisopname, dim dan het licht en bescherm de patiënt extra goed tegen kunstmatig en natuurlijk licht.

Eerste 12 uur na de VTP-verrichting

De patiënt moet een beschermende bril dragen en gedurende ten minste 6 uur onder medisch toezicht worden gehouden in een kamer met gedimd licht.

De patiënt kan op de avond van dezelfde dag worden ontslagen; dit ter beoordeling door de arts.

De patiënt moet in een omgeving met gedimd licht verblijven zonder enige directe blootstelling van de huid en ogen aan daglicht. De patiënt mag alleen gebruikmaken van gloeilampen met een maximumvermogen van 60 watt of gelijkwaardig (d.w.z. 6 watt voor LED-lampen, 12 watt voor fluorescentiespaarlampen).

De patiënt mag op een afstand van 2 meter televisie kijken en vanaf 6 uur elektronische apparaten zoals smartphones, tablets en computers gebruiken. Als de patiënt overdag naar buiten moet, moet hij beschermende kleding en een extra beschermende bril dragen om zijn huid en ogen te beschermen.

12-48 uur na de VTP-verrichting

De patiënt mag overdag naar buiten gaan, maar alleen in de schaduw of als het bewolkt is. Hij moet donkere kleding dragen en oppassen als de handen en het gezicht aan de zon worden blootgesteld.

48 uur na de verrichting mag de patiënt zijn normale bezigheden hervatten en kan hij direct zonlicht verdragen.

Er hebben geen patiënten met fotosensitieve dermatitis, huidaandoeningen zoals porfyrie of een voorgeschiedenis van gevoeligheid voor zonlicht TOOKAD gekregen in klinische onderzoeken. De korte werkingsduur van TOOKAD betekent echter dat het risico op verhoogde fototoxiciteit naar verwachting laag is, mits deze patiënten de voorzorgmaatregelen tegen lichtblootstelling strikt in acht nemen.

Bij patiënten die intraoculaire anti-VEGF-therapie hebben gekregen, kan een extra risico op oogfotosensibiliteit aanwezig zijn. Patiënten die eerdere VEGF-therapie hebben gekregen moeten er goed op toezien de ogen tegen licht te beschermen gedurende 48 uur na TOOKAD-injectie. Gelijktijdig gebruik van systemische VEGF-remmers wordt niet aanbevolen met TOOKAD.

Zie rubriek 4.5 voor interacties met fotosensibiliserende geneesmiddelen.

Erectiestoornis

Erectiestoornis kan optreden, zelfs als radicale prostatectomie wordt vermeden.

Enige mate van erectiestoornis is mogelijk kort na de verrichting en kan meer dan 6 maanden duren (zie rubriek 4.8).

Necrose buiten de prostaat

Er kan sprake zijn van necrose buiten de prostaat in het vet rondom de prostaat, niet gepaard gaande met klinische symptomen.

Excessieve necrose buiten de prostaat trad op als gevolg van onjuiste ijking van de laser of plaatsing van de lichtvezels (zie rubriek 4.8). Hierdoor is er een mogelijk risico op schade aan aangrenzende

structuren, zoals de blaas en/of het rectum, en ontwikkeling van een recto-urethraal of uitwendig fistel. In één geval is een urinewegfistel ontstaan door onjuiste vezelplaatsing.

De apparatuur moet zorgvuldig worden geïjkt en er moet gebruik worden gemaakt van de behandelingsgeleidingssoftware om het risico op klinisch significante necrose buiten de prostaat te verminderen.

Urineretentie/urethrastrictuur

Patiënten met een voorgeschiedenis van urethrastrictuur of met urinestroomproblemen kunnen een verhoogd risico lopen op slechte stroom en urineretentie na de TOOKAD-VTP-verrichting.

Urineretentie vlak na de verrichting is toegeschreven aan voorbijgaand prostaatoedeem en doorgaans was slechts kortdurende herkatheterisatie noodzakelijk.

Slechte urinestroom als gevolg van urethrastrictuur ontwikkelde zich enkele maanden na de verrichting. In bepaalde gevallen wees de bulbaire locatie erop dat de stenose werd veroorzaakt door urinekatheterisatie. In andere gevallen kan urethrastenose een laat gevolg zijn geweest van TOOKAD-VTP-geïnduceerde necrose.

Hoewel ze van de klinische onderzoeken waren uitgesloten, is er bij patiënten met reeds bestaande stenose een mogelijk risico op verhoogde stenose na de TOOKAD-VTP-verrichting (zie rubriek 4.8).

Urine-incontinentie

Het risico op schade aan de sfincter kan tot een minimum worden beperkt door het zorgvuldig op zijn plaats brengen van de vezels met behulp van de behandelingsgeleidingssoftware. Ernstige, langdurige urine-incontinentie werd waargenomen bij een patiënt die een eerdere transurethrale prostatectomie (TURP) had ondergaan. Dit voorval werd niet geacht verband te houden met een gebrekkig verlopen verrichting, maar eerder met de reeds bestaande schade aan de inwendige urethrasfincter door de TURP. De TOOKAD-VTP-verrichting is gecontra-indiceerd bij patiënten met eerdere prostaatinterventies waarbij de inwendige urinewegsfincter mogelijk beschadigd is geraakt, waaronder transurethrale resectie van de prostaat (TURP) voor benigne prostaathypertrofie (zie rubriek 4.3).

Inflammatoire darmziekte

TOOKAD-VTP mag alleen worden toegediend na zorgvuldige klinische beoordeling aan patiënten met een voorgeschiedenis van actieve rectale inflammatoire darmziekte of een aandoening die het risico op de vorming van recto-urethrale fistels kan verhogen (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij patiënten met een bloedstollingsafwijking

Bij patiënten met een bloedstollingsafwijking kan overmatige bloeding ontstaan door de inbrenging van de naalden die benodigd zijn om de lichtvezels te plaatsen. Dit kan ook bloeduitstortingen, hematurie en/of lokale pijn veroorzaken. Het is niet te verwachten dat een vertraagde stolling de werkzaamheid van de TOOKAD-VTP-behandeling zal verminderen. Het wordt echter aanbevolen dat geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden worden stopgezet voorafgaand aan en gedurende de periode direct na de VTP-verrichting (zie rubriek 4.5).

Gebruik bij patiënten met een kaliumbeperkt dieet

Dit geneesmiddel bevat kalium en in het algemeen zal de dosis (3,66 mg/kg) minder zijn dan 1 mmol (39 mg), d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'. Deze hoeveelheid is echter hoger bij patiënten met een gewicht van meer dan 115 kg. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten met een kaliumbeperkt dieet als een verhoging van serumkalium schadelijk wordt geacht (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

OATP1B1- en OATP1B3-transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken voorspellen dat TOOKAD in therapeutische concentraties waarschijnlijk geen cytochroom P450-enzymen remt, maar wel OATP1B1- en OATP1B3-transporteiwitten kan remmen.

De mate van interactie is niet klinisch onderzocht, maar een voorbijgaande toename in de plasmaconcentratie van gelijktijdig toegediende substraten van OATP1B1 en OATP1B3 kan niet worden uitgesloten. Het gebruik van geneesmiddelen die substraten zijn van OATP1B1 of OATP1B3 (repaglinide, atorvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, bosentan, glyburide) waarvoor concentratieafhankelijke ernstige bijwerkingen zijn waargenomen, moet worden vermeden op de dag van TOOKAD-infusie en gedurende ten minste 24 uur na toediening. Gelijktijdige toediening moet met voorzichtigheid plaatsvinden en nauwlettende controle wordt aanbevolen.

Fotosensibilisatoren

Geneesmiddelen met mogelijke fotosensibiliserende effecten (zoals tetracyclinen, sulfonamiden, chinolonen, fenothiazinen, op sulfonylureum gebaseerde hypoglykemische middelen, op thiazide gebaseerde diuretica, griseofulvine of amiodaron) moeten ten minste 10 dagen voor de verrichting met TOOKAD en gedurende ten minste 3 dagen na de verrichting worden stopgezet of worden vervangen door andere behandelingen zonder fotosensibiliserende eigenschappen. Als stopzetting van een fotosensibiliserend geneesmiddel (zoals amiodaron) niet mogelijk is, moet de patiënt ervan op de hoogte worden gesteld dat verhoogde gevoeligheid voor zonlicht kan optreden en hij zich mogelijk langere tijd moet beschermen tegen directe lichtblootstelling (zie rubriek 4.2).

Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers

Anticoagulerende geneesmiddelen en middelen die de aggregatie van trombocyten verminderen (bijv. acetylsalicylzuur) moeten ten minste 10 dagen voor de verrichting met TOOKAD worden stopgezet. Met geneesmiddelen die aggregatie van trombocyten voorkomen of verminderen mag pas na ten minste 3 dagen na de verrichting worden gestart.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie

Als de patiënt seksueel actief is met vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten hij en/of zijn partner gedurende 90 dagen na de VTP-verrichting een doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

TOOKAD is niet geïndiceerd voor de behandeling van vrouwen.

Vruchtbaarheid

Padeliporfin is niet getest op reproductietoxiciteit en effecten op de vruchtbaarheid.

Bij dieren zijn echter alle stadia van spermatogenese waargenomen. Minimale zaadepitheeldegeneratie met vacuolenvorming werd ook geregistreerd bij één man na toediening van een hoge dosis. Al deze veranderingen werden beschouwd als incidenteel en hielden waarschijnlijk verband met de intraveneuze toediening.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TOOKAD heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien de verrichting onder algehele anesthesie verloopt, mogen patiënten echter geen ingewikkelde werkzaamheden verrichten, zoals autorijden of machines bedienen, tot 24 uur nadat een algeheel anestheticum is gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen in de klinische fase II- en III-onderzoeken waren urineweg- en voortplantingsstelselaandoeningen: dysurie (25,1%), erectiestoornis (21,1%), hematurie (19,6%), perineumpijn/hematoom (15,3%), urineretentie (13,3%), sterke aandrang tot mictie (9,0%), pollakisurie (7,3%), urineweginfectie (5,5%), incontinentie (5,3%) en falen van ejaculatie (5,0%).

Aspecifieke bijwerkingen die waarschijnlijk verband hielden met de algehele anesthesie werden ook waargenomen: voorbijgaande globale amnesie, bradycardie, sinusaritmie, atriumfibrillatie, hypotensie, bronchospasme, farynxontsteking, luchtwegcongestie, misselijkheid, braken, obstipatie, pyrexie, verrichtingshypotensie. Enkele gevallen van hepatotoxiciteit (1,5%), zoals verhoogde transaminasen, werden ook gemeld. Al deze gevallen waren licht van intensiteit.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Gemelde bijwerkingen worden hieronder in Tabel 1 vermeld per orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 1: Samenvatting van bijwerkingen die worden geacht verband te houden met TOOKAD en/of het onderzoekshulpmiddel en/of de onderzoeksverrichting in de gepoolde veiligheidsanalyse (N=398)

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie van het urogenitale kanaal ¹
	Soms	Prostaatabces
Psychische stoornissen	Soms	Verminderd libido
		Affectieve stoornis
		Encoprese
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn
		Duizeligheid
		Ischias
		Sensorische stoornis
		Formicatie
Oogaandoeningen	Soms	Oogirritatie
		Fotofobie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hematoom
		Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu bij inspanning
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Hemorroiden
		Anorectaal ongemak ²
		Buikpijn
		Hemorragie rectum ³
	Soms	Abdominaal ongemak
		Abnormale feces
Diarree		
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit ⁴
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Ecchymose
	Soms	Huiduitslag
		Erytheem
		Droge huid
		Pruritus
		Huidpigmentatie
		Huidreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Rugpijn ⁵
	Soms	Pijn in de lies
		Hemorragie spieren
		Hemartrose
		Skeletspierstelselpijn
		Pijn in ledemaat
Nier- en	Zeer vaak	Urineretentie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
urinewegaandoeningen		Hematurie
		Dysurie ⁶
		Mictiestoornissen ⁷
	Vaak	Urethrastenose
		Urine-incontinentie ⁸
	Soms	Hemorragie ureter
Hemorragie urethra		
Urinewegaandoeningen		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Perineumpijn ⁹
		Seksuele disfunctie van de man ¹⁰
	Vaak	Prostatitis
		Pijn in de genitaliën ¹¹
		Prostaatpijn ¹²
		Hemospermie
	Soms	Hemorragie genitaliën
		Zwelling van de penis ¹³
		Hemorragie prostaat
		Zwelling van de testis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Asthenie
		Pijn op de plaats van de katheter
		Falend laserapparaat
		Bloeduitstorting op de infusieplaats
		Nodulus
		Pijn
Erytheem op de aanbrengplaats		
Onderzoeken	Vaak	Abnormale bloedstolling ¹⁴
	Soms	Verhoogd bloedlactaatdehydrogenase
		Verhoogde bloedtriglyceriden
		Verhoogd gamma-glutamyltransferase
		Verhoogde bloedcholesterol
		Verhoogd bloedcreatinfosfokinase
		Verlaagd bloedkalium
		Verhoogde lagedichtheidlipoproteïne
		Verhoogd aantal neutrofielen
		Verhoogd PSA
		Gewichtsafname
		Verhoogd aantal witte bloedcellen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Perineumletsel ¹⁵
	Soms	Herhaling chirurgische verrichting
		Contusie
		Urinelekkage na verrichting
		Verrichtingspijn
		Afscheiding na verrichting
		Valincidenten

De volgende termen zijn een groep verwante voorvallen die een medische aandoening beschrijven en niet een enkel voorval.

¹ Infectie van het urogenitale kanaal (urinewegsinfectie, orchitis, epididymitis, cystitis).

² Anorectaal ongemak (proctalgie, rectale tenesmus).

³ Hemorragie rectum (hemorragie anus).

⁴ Hepatotoxiciteit (verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase).

⁵ Rugpijn (uitpuilende tussenwervelschijf).

⁶ Dysurie (blaaspijn, blaasspasme, overactieve blaas, urethraspasme, urinewegpijn).

- ⁷ Mictiestoornissen (sterke aandrang tot mictie, pollakisurie, nycturie, verminderde urinestroom, persen bij het urineren).
- ⁸ Urine-incontinentie (aandringincontinentie, incontinentie, stressincontinentie).
- ⁹ Perineumpijn (pijn in de bekkenstreek).
- ¹⁰ Seksuele disfunctie van de man (erectiestoornis, falende ejaculatie, dyspareunie, ejaculatiestoornis, hypospermie, pijnlijke ejaculatie, retrograde ejaculatie, seksuele disfunctie, verminderde hoeveelheid sperma).
- ¹¹ Pijn in de genitaliën (pijn in de penis, pijn in de testis, pijn in het scrotum, niet-infectieuze orchitis, zaadstrengontsteking, contusie van de genitaliën).
- ¹² Prostaata pijn (prostatisme, prostaataandoeningen, prostaatfibrose).
- ¹³ Zwelling van de penis (balanopostitis).
- ¹⁴ Bloedstollingsafwijking (verhoogd fibrine-D-dimeer, verlengde aPTT, verhoogde INR).
- ¹⁵ Perineumletsel (hematoom na verrichting, necrose, perineumhematoom, hematoom in de bekkenstreek).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Erectiestoornis

In het Europese fase III-onderzoek kregen 60 (30,5%) patiënten in de TOOKAD-VTP-arm een erectiestoornis en hadden 16 (8,1%) last van falende ejaculatie. 53 (26,9%) patiënten hadden meer dan 6 maanden een erectiestoornis. Daarvan was bij 34 (17,3%) patiënten de erectiestoornis niet verdwenen aan het einde van het onderzoek. Als de analyse werd beperkt tot patiënten die unilaterale VTP ondergingen, hadden 33 (16,8%) patiënten meer dan 6 maanden een erectiestoornis. Daarvan was bij 17 (8,6%) patiënten de erectiestoornis niet verdwenen aan het einde van het onderzoek.

Urineretentie

In het Europese fase III-onderzoek kregen 30 (15,2%) patiënten urineretentie. De mediane tijd tot aanvang van urineretentie was 3 dagen (1-417). De mediane duur bedroeg 10 dagen (1-344).

Urogenitale infecties

De meest voorkomende infecties zijn orchitis, epididymitis en urineweginfecties, waaronder cystitis. In het Europese fase III-onderzoek kregen 20 (10,2%) patiënten in de TOOKAD-VTP-arm een urogenitale infectie. Bij 5 (2,5%) patiënten werd de infectie als ernstig beschouwd. De mediane tijd tot aanvang van urogenitale infecties was 22,5 dagen (4-360). De mediane duur bedroeg 21 dagen (4-197).

Urine-incontinentie

In het Europese fase III-onderzoek kregen 25 (12,7%) patiënten urine-incontinentie (waaronder incontinentie, stressincontinentie en aandrangincontinentie). De mediane tijd tot aanvang van urine-incontinentie was 4 dagen (1-142). Bij 18 patiënten verdween de bijwerking met een mediane duur van 63,5 dagen (1-360) en de bijwerking was voor 7 patiënten nog aanwezig aan het einde van het onderzoek. Slechts 1 (0,5%) patiënt had een ernstige (graad 3) urine-incontinentie. Bij geen van deze patiënten was een operatie voor incontinentie nodig.

Perineumletsel, perineumpijn en prostatitis

Perineumletsel en perineumpijn trad bij 46 (23,4%) patiënten op in het Europese gecontroleerde fase III-onderzoek. In sommige gevallen was pijnverlichting nodig voor perineumpijn of anorectaal ongemak. Eén patiënt had perineumpijn (graad 3) die 35 weken na de VTP-verrichting begon en ongeveer 35 weken duurde voordat de pijn zonder nasleep verdween.

Prostatitis trad bij 7 (3,6%) patiënten op in het Europese gecontroleerde fase III-onderzoek. Eén patiënt had prostatitis (graad 3) die als ernstig werd beschouwd en 4 dagen na de VTP-verrichting begon en ongeveer 31 dagen duurde voordat deze zonder nasleep verdween.

Urethrastenose

In het centrale Europese fase III-onderzoek trad bij 2 (1,0%) patiënten 5 tot 6 maanden na de verrichting matige of ernstige urethrastenose op. Dit vereiste urethradilatatie (zie rubriek 4.4).

Bijkomende bijwerkingen in de fase II-prostaatkankeronderzoeken en speciale toelating

Necrose buiten de prostaat

Twee gevallen van overmatige necrose buiten de prostaat traden op door onjuiste ijking van de laser zonder klinische nasleep. Eén geval van uitwendige urethrafistels trad op door verkeerde plaatsing van de vezels (zie rubriek 4.4).

Fototoxiciteit

Bij een patiënt die was behandeld met 2 mg/kg TOOKAD werd één geval van graad 3 ischemische opticusneuropathie gemeld 33 dagen na de VTP-verrichting. Deze verdween met een klein defect in het gezichtsveld.

Prostaatabces

In het onderzoek dat in Latijns-Amerika was uitgevoerd werd één ernstige bijwerking van prostaatabces, die als ernstig werd beschouwd, gemeld bij een patiënt die een unilaterale VTP-verrichting had ondergaan. Het geval was binnen drie dagen opgelost.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische informatie over overdosering van TOOKAD. Gezonde proefpersonen zijn blootgesteld aan doses tot 15 mg/kg padeliporfin-dikalium (overeenkomend met 13,73 mg/kg padeliporfin) zonder lichtactivering en 23 patiënten zijn behandeld met 6 mg/kg padeliporfin-dikalium (overeenkomend met 5,49 mg/kg padeliporfin) zonder belangrijke veiligheidskwesties. Verlengde fotosensibilisatie is echter mogelijk en voorzorgsmaatregelen tegen lichtblootstelling moeten nog eens 24 uur worden gehandhaafd (zie rubriek 4.4).

Overdosering van het laserlicht kan het risico op ongewenste necrose buiten de prostaat verhogen (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Sensitizers gebruikt bij fotodynamische therapie/radiotherapie, ATC-code: L01XD07

Werkingsmechanisme

Padeliporfin wordt in het vaatstelsel vastgehouden. Bij activering met laserlicht met een golflengte van 753 nm brengt padeliporfin een cascade van pathofysiologische reacties op gang die binnen enkele dagen resulteert in focale necrose. Door activering binnen de belichte tumorvasculatuur ontstaan zuurstofradicalen ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$) en dit veroorzaakt lokale hypoxie die het vrijkomen van stikstofmonoxide ($\bullet\text{NO}$)-radicalen induceert. Dit resulteert in voorbijgaande arteriële vasodilatatie, wat het vrijkomen van de vasoconstrictor endotheline-1 teweegbrengt. Snel verbruik van de $\bullet\text{NO}$ -radicalen door zuurstofradicalen leidt tot de vorming van reactieve stikstofverbindingen (RNS) (bijv. peroxynitriet) met daarnaast arteriële vernauwing. Daarnaast zou verstoorde deformeerbaarheid de aggregatie van erythrocyten verhogen en vorming van bloedstolsels op het grensvlak van de arteriële toevoer (aanvoerende arteriën) en tumormicrocirculatie resulteert in occlusie van de tumorvasculatuur. Dit wordt versterkt door RNS-geïnduceerde apoptose van endotheelcellen en initiatie van zelfgepropageerde necrose van tumorcellen door peroxidatie van hun membraan.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker die TOOKAD-VTP kregen, werd necrose waargenomen met magnetic resonance imaging (MRI) op dag 7. Er was een correlatie tussen de totale geleverde energie en het necrosevolume dat op dag 7 werd waargenomen. De LDI is de verhouding van de cumulatieve lengte van belichte vezelpunten (cm) tot het volume (cc) van de te behandelen doelgebied. Het doelgebied is de kwab met de positieve biopsieën. Het volume ervan wordt gemeten na afbakening van de prostaat met behulp van de behandelingsgeleidingssoftware. In fase II-onderzoeken gingen behandelingsomstandigheden van een $LDI \geq 1$ gepaard met een gemiddeld necrosepercentage van het doelgebied op dag 7 van $89\% \pm 20,75$ voor unilaterale behandeling. Een $LDI \geq 1$ bleek gepaard te gaan met een groter necrosevolume op dag 7 (MRI) en een groter aandeel patiënten met een negatieve biopsie in maand 6 dan met een $LDI < 1$ (zie rubriek 4.2).

Er was geen significante correlatie tussen het percentage prostaatnecrose op dag 7 (MRI) en de kans op een negatieve prostaatbiopsie bij de follow-up.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fase III-onderzoek (PCM301)

In het centrale open-label fase III-onderzoek (PCM301), uitgevoerd in 10 Europese landen, werden 413 patiënten gerandomiseerd naar de TOOKAD-VTP-arm of de AS-arm.

De belangrijkste inclusiecriteria waren prostaatkanker met een laag risico met maximaal Gleason 3 + 3 prostaadenocarcinoom, twee tot drie kernen positief voor kanker en een maximale kankerkernlengte van 5 mm in elke kern (ten minste 3 mm voor patiënten met slechts één positieve kern), klinisch stadium tot T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, prostaatvolume groter dan of gelijk aan 25 cc en minder dan 70 cc. De belangrijkste exclusiecriteria waren eerdere of huidige behandeling voor prostaatkanker, een chirurgische interventie voor benigne prostaathypertrofie, levensverwachting van minder dan 10 jaar, medische aandoeningen die het gebruik van algehele anesthetica uitsluiten.

De VTP-verrichting bestond uit een in 10 minuten toegediende intraveneuze injectie van 4 mg/kg TOOKAD, gevolgd door 22 minuten en 15 seconden belichting met laserlicht met een golflengte van 753 nm in een hoeveelheid van 200 J/cm vezel geleverd met behulp van interstitiële optische vezels die transperineaal in de prostaatklier werden ingebracht. In geval van unilaterale ziekte moest focale behandeling van één kwab worden toegepast. In geval van bilaterale ziekte (ontdekt bij aanvang of tijdens de follow-up) moest bilaterale behandeling worden toegepast, gelijktijdig of opeenvolgend. Herbehandeling van kwabben die bij de follow-up van 12 maanden positief bleken was toegestaan.

AS behelste seriële absolute PSA-metingen en prostaatbiopsie onder echogeleiding in maand 12 en 24.

Het onderzoek had twee coprimaire eindpunten voor TOOKAD-VTP ten opzichte van AS:

- A: De mate van afwezigheid van definitieve kanker op basis van histologie in maand 24;
- B: Het verschil in mate van falen van de behandeling met betrekking tot waargenomen ziekteprogressie van prostaatkanker met een laag risico naar prostaatkanker met een matig of hoger risico. Prostaatkanker met matig/hoger risico werd gedefinieerd als een van het volgende: > 3 kernen definitief positief voor kanker; Gleason primair of secundair patroon ≥ 4 ; ten minste 1 kankerkernlengte > 5 mm; PSA > 10 ng/ml in 3 opeenvolgende metingen; T3-prostaatkanker; metastase; prostaatkanker-gerelateerd overlijden.

Alle patiënten hadden op baseline een Gleason-score $\leq 3 + 3$.

In elke tabel staan ook de resultaten van patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria (patiënten met unilaterale gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico uitgezonderd het zeer lage risico)

Tabel 2 geeft kenmerken per arm op baseline weer.

Tabel 2: PCM301 – Kenmerken per arm op baseline voor de ‘intention to treat’ (ITT)-populatie en patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria

Kenmerk	ITT-populatie		Patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria	
	TOOKAD-VTP-arm N=206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP-arm N = 80	AS-arm N = 78
Leeftijd (jaren)				
Gemiddeld (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Bereik: min, max	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Patiënten > 75 jaar oud, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Unilaterale ziekte, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Bilaterale ziekte, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Niet van toepassing	Niet van toepassing
Klinische stadia				
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)
Totaal aantal positieve kernen				
Gemiddeld (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Bereik: min, max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Geschat prostaatvolume (cc)				
Gemiddeld (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Bereik: min, max	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Gemiddeld (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Bereik: min, max	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Van de 206 proefpersonen die waren gerandomiseerd naar TOOKAD-VTP kregen er 10 geen behandeling om verscheidene redenen, waaronder terugtrekking uit onderzoek, het voldoen aan de exclusiecriteria, niet-compliance en andere medische voorvallen.

Tabel 3 beschrijft de coprimaire werkzaamheidseindpunten in de gehele prostaatkluis en in de behandelde kwab (ITT-populatie en patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria).

Tabel 3: PCM301 – coprimaire werkzaamheidseindpunten – gehele prostaatklier en behandelde kwab(ben)* – ITT-populatie en patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria

Aantal proefpersonen met	ITT-populatie		Patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria	
	TOOKAD-VTP-arm N=206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP-arm N = 80	AS-arm N = 78
A: Mate van afwezigheid van definitieve kanker op basis van histologie in maand 24;				
Negatieve biopsie, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^c	8 (10,3) ^c
Negatieve biopsie in de behandelde kwab*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Geen uitslag biopsie, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Proefpersonen die radicale therapie hebben gekregen waardoor biopsie ontbreekt, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Andere redenen ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Positieve biopsie, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Positieve biopsie in de behandelde kwab*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Risk Ratio (95% BI) = 3,62 (2,50 ; 5,26) ; p-waarde < 0,001 ^b Risk Ratio (95% BI) = 3,24 (2,41 ; 4,36) ; p-waarde < 0,001 ^c Van de 60 patiënten die radicale therapie hadden gekregen, kregen 5 patiënten een maand 24-biopsie. ^d Bijvoorbeeld: terugtrekking uit onderzoek, medische reden, weigering proefpersoon ^e Risk Ratio (95% BI) = 4,39 (2,18 ; 8,83) ; p-waarde < 0,001 ^f Risk Ratio (95% BI) = 4,61 (2,60 ; 8,16) ; p-waarde < 0,001				
B: Verschil in mate van falen van de behandeling met betrekking tot waargenomen ziekteprogressie				
Aantal proefpersonen met progressie in maand 24, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progressie naar Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Aantal proefpersonen met progressie in de behandelde kwab* in maand 24, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Gecorrigeerde hazardratio (95% BI) = 0,34 (0,24 ; 0,46) ; p-waarde ≤ 0,001 ^h Gecorrigeerde hazardratio (95% BI) = 0,31 (0,20 ; 0,50) ; p-waarde ≤ 0,001 ⁱ Gecorrigeerde hazardratio (95% BI) = 0,17 (0,12 ; 0,27) ; p-waarde ≤ 0,001 ^j Gecorrigeerde hazardratio (95% BI) = 0,11 (0,05 ; 0,25) ; p-waarde ≤ 0,001				

* De behandelde kwab(ben) in de AS-arm werd(en) gedefinieerd als de kwab(ben) met ziekte op baseline.

Een secundaire doelstelling was bepaling van het verschil tussen de twee armen met betrekking tot het percentage van daaropvolgende radicale therapie voor prostaatkanker. Van de 58 patiënten bij wie progressie optrad in de TOOKAD-VTP-arm ondergingen slechts 11 radicale therapie, ondergingen 18 patiënten een tweede VTP-verrichting en hadden 29 geen verdere behandeling gekregen aan het einde van het onderzoek. Van de 121 patiënten bij wie progressie optrad in de AS-arm ondergingen 54 radicale therapie en hadden 67 geen actieve behandeling gekregen aan het einde van het onderzoek. Patiënten in de AS-arm kregen geen daaropvolgende VTP aangeboden. Bij beoordeling van de totale verdraagbaarheid in maand 24 werden patiënten na opname die een radicale therapie ondergingen ook geteld bij de scorebepaling van prostaatsymptomen en erectiefunctie.

Tabel 4: PCM301 – Aantal proefpersonen met radicale behandeling in maand 24 – ITT-populatie en patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria

Kenmerk	ITT-populatie		Patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria	
	TOOKAD-VTP-arm N=206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP-arm N = 80	AS-arm N = 78
Aantal proefpersonen dat startte met een radicale behandeling, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Aantal proefpersonen dat startte met een radicale behandeling na progressie, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Effect op urinewegziekte (IPSS) en erectiefunctie (IIEF) na TOOKAD-VTP

Zoals weergegeven in tabel 5 vertoonde in het PCM301-onderzoek de International Prostate Symptoms Score (IPSS) 7 dagen na de VTP-verrichting een matige toename in zowel de ITT-populatie als bij patiënten die voldeden aan de indicatiecriteria. Deze resultaten waren verbeterd in maand 3 en hadden weer baselinewaarden in maand 6, met verdere verbetering tot maand 24. In de Active Surveillance-arm verslechterde de IPSS-score enigszins in de tijd tot maand 24.

Tabel 5: PCM301 – Effect op urinewegziekte (IPSS) – ITT-populatie en patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria

	ITT-populatie				Patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria			
	TOOKAD-VTP-arm		AS-arm		TOOKAD-VTP-arm		AS-arm	
	n	Gemiddelde score (SD)	n	Gemiddelde score (SD)	n	Gemiddelde score (SD)	n	Gemiddelde score (SD)
Baseline	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Dag 7	180	14,8 (8,64)	Niet van toepassing		72	14,2 (8,89)	Niet van toepassing	
Maand 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Maand 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Maand 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Maand 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Scores in maand 24 omvatten patiënten die radicale therapie ondergingen.

Zoals weergegeven in tabel 6 vertoonden in de VTP-arm van het PCM301-onderzoek de erectiefunctiescores van de uit 15 vragen bestaande vragenlijst International Index of Erectile Function (IIEF-15) 7 dagen na de VTP-verrichting een aanzienlijke afname, gevolgd door een verbetering in de volgende maanden tot maand 24, in zowel de ITT-populatie als bij patiënten die voldeden aan de indicatiecriteria.

Tabel 6: PCM301 – Effect op erectiefunctie (IIEF) – ITT-populatie en patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria

	ITT-populatie				Patiënten die voldoen aan de indicatiecriteria			
	TOOKAD-VTP-arm		AS-arm		TOOKAD-VTP-arm		AS-arm	
	n	Gemiddelde score (SD)	n	Gemiddelde score (SD)	n	Gemiddelde score (SD)	n	Gemiddelde score (SD)
Baseline	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Dag 7	165	11,5 (10,96)	Niet van toepassing		68	10,1 (10,82)	Niet van toepassing	
Maand 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Maand 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Maand 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Maand 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*Scores in maand 24 omvatten patiënten die radicale therapie ondergingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van TOOKAD werden onderzocht bij 42 gezonde menselijke mannelijke proefpersonen (zonder fotoactivering) en bij 70 patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker (na fotoactivering).

Distributie

Bij gezonde menselijke mannelijke proefpersonen lag het gemiddelde distributievolume in het bereik van 0,064-0,279 l/kg voor doseringen van 1,25 tot 15 mg/kg padeliporfin-dikalium, wat wijst op distributie in extracellulair vocht. Een vergelijkbaar gemiddeld distributievolume werd gezien bij patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker die was behandeld met 2 en 4 mg/kg padeliporfin-dikalium (respectievelijk 0,09-0,10 l/kg).

Padeliporfin-dikalium wordt sterk gebonden aan humane plasma-eiwitten (99%).

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat het onwaarschijnlijk is dat TOOKAD een substraat is van OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 of BSEP-opname-transporteiwitten in de lever.

Biotransformatie

Er werd minimale metabolisering van padeliporfin waargenomen in metaboliseringsonderzoeken *in vitro* in humane levermicrosomen en S9-fracties. In deze onderzoeken werden geen metabolieten van padeliporfin waargenomen.

Met radioactief gelabeld padeliporfin zijn geen in-vitro- of in-vivo-onderzoeken uitgevoerd. De mogelijkheid van enige metabolisering van padeliporfin *in vivo* kan daarom niet volledig worden uitgesloten.

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat het onwaarschijnlijk is dat TOOKAD een remmer is van CYP450-enzymen.

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat TOOKAD niet P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP en BSEP remt, maar wel zowel OATP1B1- als OATP1B3-transporteiwitten kan remmen (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De klaring van padeliporfin-dikalium bij gezonde mannelijke proefpersonen die waren behandeld met 1,25 mg/kg tot

15 mg/kg padeliporfin-dikalium lag in het bereik van 0,0245 tot 0,088 l/uur/kg. Op basis van farmacokinetische populatieanalyse is de geschatte halfwaardetijd 1,19 uur ± 0,08 bij een dosis van 4 mg/kg padeliporfin-dikalium. Een vergelijkbaar gemiddeld klaringsbereik werd gezien bij patiënten

met gelokaliseerde prostaatkanker die waren behandeld met 4 mg/kg en 2 mg/kg padeliporfin-dikalium (respectievelijk 0,04-0,06 l/uur/kg). De uitscheiding van padeliporfin via de urine bij gezonde menselijke proefpersonen was zeer laag (<0,2% van de dosis). Rekening houdend met het molecuulgewicht en de zeer lage uitscheiding van het molecuul via de urine is eliminatie via de feces de meest waarschijnlijke eliminatieroute bij de mens.

Ouderen

Er zijn erg weinig patiënten ouder dan 75 jaar in onderzoeken opgenomen waar farmacokinetische metingen werden gedaan. Het is dus onbekend of er een verschil bestaat tussen deze oudere patiënten en patiënten jonger dan 75 jaar (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde menselijke mannelijke proefpersonen bleek de C_{max} lineair te zijn van 1,25 mg/kg tot 15 mg/kg padeliporfin-dikalium, en dit bestrijkt het therapeutische bereik.

Effecten van covariaten op farmacokinetische eigenschappen

De effecten van leeftijd, gewicht en ras werden onderzocht bij gezonde vrijwilligers en patiënten.

Uit de resultaten van het farmacokinetisch populatieonderzoek bleek dat leeftijd, ras, gezondheidstoestand en markers van leverfunctie waarschijnlijk geen wezenlijke en biologisch significante invloed hadden op de farmacokinetiek van TOOKAD.

Het lichaamsgewicht van patiënten (bereik 60-120 kg) had een kleine invloed op de farmacokinetische parameters van TOOKAD voor doses tot 5 mg/kg padeliporfin-dikalium.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Op basis van in-vitro genotoxiciteitstests werd vastgesteld dat padeliporfin een zwak potentieel heeft om clastogeniciteit te induceren bij belichting door ultraviolet (UV)-licht. Dit is in overeenstemming met het werkingsmechanisme (vorming van reactieve zuurstofverbindingen).

Padeliporfin bleek cytotoxisch in aanwezigheid van UVA-straling (*in vitro*) en werd bij de cavia als fototoxisch beschouwd (*in vivo*).

Er zijn met padeliporfin geen carcinogeniciteits- en reproductietoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die zijn vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

5 jaar

Na reconstitutie

Het is aangetoond dat TOOKAD na reconstitutie in de injectieflacon met 5% glucoseoplossing chemisch en fysisch stabiel is gedurende 8 uur bij 15 °C-25 °C en bij 5 °C ± 3 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TOOKAD 183 mg poeder voor oplossing voor injectie

Amberkleurige injectieflacon van type I-glas, afgesloten met een rubberen stop met een krimpaluminium verzegeling en afgedekt met een blauwe plastic flip-off-dop met daarin 183 mg padeliporfin.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

TOOKAD 366 mg poeder voor oplossing voor injectie

Amberkleurige injectieflacon van type I-glas, afgesloten met een rubberen stop met een krimpaluminium verzegeling en afgedekt met een witte plastic flip-off-dop met daarin 366 mg padeliporfin.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De bereiding van de oplossing moet plaatsvinden in een omgeving met gedimd licht.

TOOKAD wordt bereid door reconstitutie van het poeder voor oplossing voor injectie met:

- 20 ml 5% glucoseoplossing voor TOOKAD 183 mg;
- 40 ml 5% glucoseoplossing voor TOOKAD 366 mg.

Daarna moet de injectieflacon 2 minuten voorzichtig worden gezwenkt. Eén ml van de resulterende oplossing bevat 9,15 mg padeliporfin. De injectieflacon moet 3 minuten rechtop blijven staan zonder nog te schudden of te bewegen. Vanwege de fotosensibiliserende eigenschappen van TOOKAD moet de inhoud van de injectieflacon dan worden overgebracht in een opake spuit die 3 minuten rechtop moet worden gehouden om ervoor te zorgen dat eventueel schuim verdwijnt. Voor toediening van het geneesmiddel aan de patiënt moet een injectiefilter van 0,22 µm en een opake slang worden gebruikt. De standaard hanteringswijze van spuiten moet worden aangehouden.

De gereconstitueerde oplossing is donker. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

-

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van TOOKAD in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en het formaat van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributievoorwaarden en andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma heeft tot doel de bekendheid te vergroten en informatie te verstrekken met betrekking tot de klachten en verschijnselen van bepaalde belangrijke vastgestelde risico's van padeliporfin, waaronder fotosensibiliteit, en ook informatie over de bestaande therapeutische benaderingen (waaronder VTP met TOOKAD) voor de behandeling van het type prostaatkanker, mogelijke voordelen, risico's en onzekerheden van VTP met TOOKAD.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar TOOKAD in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die naar verwachting TOOKAD zullen voorschrijven en gebruiken toegang krijgen tot de volgende voorlichtingspakketten of deze krijgen:

- Richtsnoer Informatie voor de patiënt.
- Richtsnoer Arts

Het Richtsnoer Informatie voor de patiënt over TOOKAD moet de volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- Informatie over de bestaande therapeutische benaderingen (waaronder VTP met TOOKAD) voor de behandeling van het type prostaatkanker.
- Informatie over de mogelijke voordelen, risico's en onzekerheden van VTP met TOOKAD, waaronder onzekerheden over het langetermijnvoordeel van TOOKAD; onzekerheden over de langetermijnveiligheid van TOOKAD en de werkzaamheid/veiligheid van eventuele verdere behandelingen die nodig zijn, zoals radicale prostatectomie.
- Informatie over ongewenste bijwerkingen en de kans dat ze optreden, waaronder erectiestoornis, urine-incontinentie, urineretentie/urethrastrictuur en fotosensibiliteit en de noodzaak de regels te volgen wat betreft persoonlijke bescherming tegen licht na de verrichting gedurende 48 uur.

Het Richtsnoer Arts over TOOKAD moet de volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- De benaderingen (waaronder VTP met TOOKAD) voor de behandeling van prostaatkanker en de mogelijke voordelen, risico's en onzekerheden van VTP met TOOKAD:
 - Vermelding dat informatie na twee jaar na de TOOKAD-VTP-verrichting beperkt is en er daarom momenteel geen gegevens over de langetermijnwerkzaamheid en -veiligheid van TOOKAD-VTP beschikbaar zijn.
 - Informatie over de werkzaamheid/veiligheid van eventuele latere noodzakelijke behandelingen, zoals radicale prostatectomie, ontbreekt momenteel.
- Uitleg over wat de VTP-verrichting inhoudt, waaronder de noodzaak de regels te volgen wat betreft bescherming van de patiënt tegen licht na de verrichting gedurende 48 uur vanwege het fotosensibiliserende effect van TOOKAD, en dat voorafgaand aan de VTP-verrichting aan de patiënt een exemplaar van de bijsluiter van TOOKAD moet worden verstrekt.
- Uitleg over welke bijwerkingen de patiënt kan verwachten met de kans dat hij ze krijgt.
- Uitleg over de verrichting, evenals relevante werkzaamheids- en veiligheidsresultaten van TOOKAD, met opname van eenvoudige diagrammen in het Richtsnoer Informatie voor de patiënt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post authorisation efficacy study, PAES): Voor verder onderzoek naar de langetermijnwerkzaamheid van TOOKAD en de invloed ervan op de ziekteprogressie, met inbegrip van mogelijke invloed op de werkzaamheid van daaropvolgende radicale therapie bij	Indiening van de definitieve onderzoeksresultaten:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>patiënten met prostaatkanker met een laag risico en verdere karakterisering van de langetermijnveiligheid van TOOKAD, moet de houder van de handelsvergunning de resultaten van een gerandomiseerd fase 3-onderzoek met patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker in vergelijking met actieve surveillance indienen (7 jaar durend follow-uponderzoek met inbegrip van een grondig biopsieonderzoek) (PCM301 FU5).</p>	<p>31/12/2020</p>
<p>Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post authorisation efficacy study, PAES): Voor verder onderzoek naar de langetermijnwerkzaamheid van TOOKAD en de invloed ervan op de ziekteprogressie, met inbegrip van mogelijke invloed op de werkzaamheid van daaropvolgende radicale therapie bij patiënten met prostaatkanker met een laag risico (uitgezonderd zeer laag risico) en verdere karakterisering van de langetermijnveiligheid van TOOKAD, moet de houder van de handelsvergunning een langlopend observationeel cohortonderzoek met patiënten met unilaterale gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico behandeld met TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401) uitvoeren en de resultaten ervan indienen.</p>	<p>Indiening van de definitieve onderzoeksresultaten: 31/12/2025</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOOKAD 183 mg poeder voor oplossing voor injectie
padeliporfin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 183 mg padeliporfin (als het dikaliumzout).
Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 9,15 mg padeliporfin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1228/001

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOOKAD 183 mg poeder voor oplossing voor injectie
padeliporfin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 183 mg padeliporfin (als het dikaliumzout).
Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 9,15 mg padeliporfin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1228/001

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOOKAD 366 mg poeder voor oplossing voor injectie
padeliporfin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 366 mg padeliporfin (als het dikaliumzout).
Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 9,15 mg padeliporfin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1228/002

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOOKAD 366 mg poeder voor oplossing voor injectie
padeliporfin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 366 mg padeliporfin (als het dikaliumzout).
Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 9,15 mg padeliporfin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1228/002

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

TOOKAD 183 mg poeder voor oplossing voor injectie TOOKAD 366 mg poeder voor oplossing voor injectie padeliporfin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is TOOKAD en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet men er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is TOOKAD en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

TOOKAD is een geneesmiddel dat padeliporfin bevat (als het kaliumzout). Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen mannen met gelokaliseerde prostaatkanker in slechts één kwab van de prostaat, en met een laag risico. Dit gebeurt met behulp van een techniek die Vascular-Targeted Photodynamic (VTP)-therapie (fotodynamische therapie gericht op het vaatstelsel) wordt genoemd. De behandeling wordt uitgevoerd onder algehele narcose (met een slaapmiddel om pijn en ongemak te voorkomen).

Met behulp van holle naalden worden de vezels die nodig zijn voor de behandeling op de juiste plaats in de prostaat gebracht. Na toediening moet TOOKAD worden geactiveerd door laserlicht, dat via een vezel op de kanker wordt gericht. Het geactiveerde geneesmiddel veroorzaakt dan de sterfte van de kankercellen.

2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet men er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een verrichting ondergaan voor behandeling van goedaardige prostaatvergroting (prostaathypertrofie), waaronder verwijdering van prostaatweefsel via de plasbuis (transurethrale resectie van de prostaat (TURP)).
- U krijgt een behandeling voor prostaatkanker of u heeft eerder een dergelijke behandeling gekregen.
- Bij u is cholestase (een bepaalde leveraandoening) vastgesteld.
- U heeft een verergering van rectale inflammatoire darmziekte.
- U bent niet in staat algehele verdoving of een operatie te ondergaan.

Wanneer moet men extra voorzichtig zijn met dit middel?

Dit middel mag uitsluitend worden gebruikt door personeel dat is getraind in de VTP-verrichting.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als:

- u last krijgt van irritatie van de huid of problemen met uw gezichtsvermogen of oogirritatie na de VTP-verrichting;
- u moeite heeft een erectie te krijgen of te houden;
- u na de VTP-verrichting abnormale pijn voelt;
- u een voorgeschiedenis heeft van vernauwing van de urinebuis of problemen met de urinestroom;
- u last krijgt van ongewild urineverlies na de VTP-verrichting;
- u een actieve inflammatoire darmziekte heeft gehad, of een aandoening die het risico op een abnormale verbinding tussen de endeldarm en de urinebuis kan verhogen (recto-urethraal fistel);
- u een bloedstollingsafwijking heeft;
- u een verminderde nierfunctie heeft of als u een kaliumbeperkt dieet volgt.

Tot dusver is er beperkte informatie na twee jaar na de VTP-verrichting. Er zijn dus momenteel geen gegevens beschikbaar om te kunnen weten of het voordeel van TOOKAD-VTP langdurig is.

Als u verdere behandeling nodig heeft, bedenk dan dat er momenteel beperkte informatie is over de vraag of TOOKAD-VTP de werkzaamheid en veiligheid van andere behandelingen beïnvloedt (zoals een operatie om de prostaat te verwijderen of stralingstherapie).

Fotosensibiliteit

Sterk licht kan huidreacties en oogklachten veroorzaken als TOOKAD in de bloedbaan aanwezig is.

Gedurende 48 uur na de verrichting moet u blootstelling aan direct zonlicht (ook door het raam) en alle bronnen van fel licht, zowel binnen als buiten, vermijden. Dit geldt ook voor zonnebanken, fel schijnsel van computerschermen (zie onderstaande voorzorgsmaatregelen) en onderzoekslampen van medische apparatuur.

Zonnebrandcrèmes beschermen u niet tegen het soort licht (nabij-infrarood) dat problemen na de verrichting kan veroorzaken.

Als u tijdens uw verblijf in het ziekenhuis huid- of oogklachten krijgt, moet u dit aan uw arts of verpleegkundige vertellen, zodat het licht kan worden gedimd en u extra goed kan worden beschermd tegen kunstmatig en natuurlijk licht.

De eerste 12 uur na de VTP-verrichting

Na de verrichting moet u een beschermende bril dragen en wordt u gedurende ten minste 6 uur onder medisch toezicht gehouden in een kamer met gedimd licht.

Uw medische team besluit of u op de avond van uw behandeling het ziekenhuis kunt verlaten. Het kan zijn dat u een nacht moet blijven als u nog niet helemaal hersteld bent van de algehele verdoving en afhankelijk van uw toestand.

U moet in een omgeving met gedimd licht blijven, zonder blootstelling van uw huid en uw ogen aan daglicht. Gebruik alleen lampjes met een maximumvermogen van 60 watt (voor een gloeilamp) of 6 watt (voor LED-lampen) of 12 watt (voor fluorescentiespaarlampen). U mag op een afstand van 2 meter televisie kijken en vanaf 6 uur na de verrichting mag u elektronische apparaten zoals smartphones, tablets en computers gebruiken. Als u overdag naar buiten moet, moet u beschermende kleding en een extra beschermende bril dragen om uw huid en ogen te beschermen.

12-48 uur na de VTP-verrichting

U mag overdag naar buiten gaan, maar alleen in de schaduw of als het bewolkt is. U moet donkere kleding dragen en erop letten uw handen en gezicht tegen de zon te beschermen.

Vanaf 48 uur na de verrichting kunt u uw normale bezigheden hervatten en kunt u aan direct zonlicht worden blootgesteld.

Er hebben geen patiënten met lichtgevoelige aandoeningen, zoals aangeboren stoornis in de aanmaak van de rode bloedkleurstof (porfyrie), een voorgeschiedenis van gevoeligheid voor zonlicht of een voorgeschiedenis van fotosensitieve dermatitis, dit middel toegediend gekregen in klinische onderzoeken. De korte werkingsduur van dit middel betekent echter dat het risico op nadelige effecten bij blootstelling aan licht naar verwachting laag is, mits de voorzorgmaatregelen tegen lichtblootstelling strikt in acht worden genomen.

Bij patiënten die anti-VEGF-therapie (geneesmiddelen voor het voorkomen van nieuwgroei van bloedvaten) in het oog hebben gekregen, kan een extra risico op gevoeligheid van de ogen voor licht aanwezig zijn. Als u eerdere VEGF-therapie heeft gekregen, moet u er goed op toezien uw ogen tegen licht te beschermen gedurende 48 uur na de injectie met dit middel. Gelijktijdig gebruik van zogenoemde systemische VEGF-remmers met dit middel wordt niet aanbevolen.

Zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” voor fotosensibiliserende geneesmiddelen.

Moeite om een erectie te krijgen of te houden

Enige moeite om een erectie te krijgen of te houden is mogelijk kort na de verrichting. Dit kan meer dan 6 maanden duren.

Risico op schade nabij de prostaatklier.

Omdat de vezels die het licht transporteren zodanig moeten worden ingebracht dat de gehele kwab van de prostaatklier wordt blootgesteld, is het mogelijk dat buiten de prostaat enige schade kan ontstaan. Normaal gaat het alleen om het vet rond de prostaat en is het niet belangrijk, maar omliggende organen zoals de blaas en de endeldarm kunnen mogelijk worden aangedaan. Dit is normaal te vermijden door zorgvuldige plaatsing, maar als het zich voordoet, bestaat de kans dat er een abnormale verbinding ontstaat tussen de endeldarm en de blaas of de huid. Dit komt zeer zelden voor.

Probleem met de urinebuis

Als u een voorgeschiedenis heeft van vernauwing van de urethra (urinebuis) of problemen met de urinestroom, kan behandeling het risico op een zwakke urinestroom en ophoping van urine in de blaas verhogen.

Urine-incontinentie

Kortdurende urine-incontinentie is waargenomen en kan het gevolg zijn van urineweginfectie of van aandrang veroorzaakt door irritatie van de urinebuis door de verrichting. De aandoening gaat vanzelf over of met behandeling van de infectie.

Actieve inflammatoire darmziekte

Als u een actieve inflammatoire darmziekte heeft gehad, of een aandoening die het risico op een abnormale verbinding tussen de endeldarm en de urinebuis kan verhogen (recto-urethraal fistel), mag de behandeling alleen worden gegeven na zorgvuldige beoordeling.

Bloedstollingsafwijking

Patiënten met een bloedstollingsafwijking kunnen overmatig gaan bloeden door de inbrenging van de naalden die benodigd zijn om de vezels te plaatsen die het laserlicht geleiden. Dit kan ook bloeduitstortingen, bloed in de urine en/of lokale pijn veroorzaken. Het is niet te verwachten dat een bloedstollingsafwijking beïnvloedt hoe goed de behandeling werkt; het wordt echter aanbevolen te stoppen met geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden voorafgaand aan en gedurende de periode direct na de VTP-verrichting.

Zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” voor de effecten van antistollingsmiddelen en bloedplaatjesaggregatieremmers.

Patiënten met een kaliumbeperkt dieet

Dit geneesmiddel bevat kalium. In het algemeen bevat de dosis van dit middel minder dan 1 mmol (39 mg) kalium, d.w.z. in wezen ‘kaliumvrij’. Patiënten met een gewicht van meer dan 115 kg krijgen

echter meer dan 1 mmol kalium. Patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten met een kaliumbeperkt dieet moeten hiermee rekening houden als een verhoogd kaliumgehalte in het bloed schadelijk wordt geacht.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast TOOKAD nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen voorschrift nodig heeft. Sommige geneesmiddelen (in het bijzonder geneesmiddelen die de gevoeligheid voor licht of de bloedstolling beïnvloeden) kunnen interactie hebben met dit middel en moeten vóór gebruik van dit middel worden stopgezet. Het kan ook noodzakelijk zijn dat u bepaalde geneesmiddelen niet inneemt gedurende enkele dagen na de VTP-verrichting. Uw arts zal ook adviseren welke geneesmiddelen zo nodig moeten worden vervangen en wanneer u er weer mee mag starten na de VTP-verrichting.

De volgende soorten geneesmiddelen moet u mogelijk op advies van uw arts tijdelijk stopzetten:

Geneesmiddelen met een mogelijk fotosensibiliserend effect:

- bepaalde antibiotica voor de behandeling van infectie (tetracyclinen, sulfonamiden, chinolonen)
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen (fenothiazinen)
- bepaalde geneesmiddelen voor type II-diabetes (hypoglykemische sulfonamiden)
- bepaalde geneesmiddelen voor verhoogde bloeddruk, oedeem, hartfalen of nierfalen (op thiazide gebaseerde diuretica)
- een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties (griseofulvine)
- een geneesmiddel voor de behandeling van hartritmestoornissen (amiodaron)

Deze geneesmiddelen moeten ten minste 10 dagen voor de verrichting met dit middel en gedurende ten minste 3 dagen na de verrichting worden stopgezet of worden vervangen door andere behandelingen zonder fotosensibiliserende eigenschappen. Als stopzetting van een fotosensibiliserend geneesmiddel (zoals amiodaron) niet mogelijk is, kan verhoogde gevoeligheid optreden en moet u zich mogelijk langere tijd beschermen tegen blootstelling aan direct licht.

Anticoagulantia (antistollingsmiddelen, geneesmiddelen die voorkomen dat het bloed stolt)

Deze geneesmiddelen (bijvoorbeeld acenocoumarol, warfarine) moeten ten minste 10 dagen voor de VTP-verrichting met dit middel worden stopgezet.

Trombocytenaggregatieremmers (geneesmiddelen die de aggregatie van bloedplaatjes (kleverigheid) in het bloed verlagen en stolling verminderen)

Deze geneesmiddelen (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur (aspirine)) moeten ten minste 10 dagen voor de VTP-verrichting met dit middel worden stopgezet en ten minste 3 dagen na de verrichting opnieuw opgestart.

Andere geneesmiddelen die interactie kunnen hebben met dit middel

Het gebruik van geneesmiddelen zoals repaglinide, atorvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, bosentan, glyburide moet worden vermeden op de dag van toediening en gedurende ten minste 24 uur na toediening.

Anticonceptie

U of uw partner of beiden moeten gedurende 90 dagen na de VTP-verrichting een doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken om te voorkomen dat uw partner zwanger raakt. Neem contact op met uw arts over de te gebruiken anticonceptiemiddelen en hoe lang ze moeten worden gebruikt. Als uw partner binnen drie maanden na uw behandeling zwanger raakt, licht dan onmiddellijk uw arts in.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit middel is niet geïndiceerd voor de behandeling van vrouwen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien de verrichting onder algehele verdoving verloopt, mag u echter geen ingewikkelde werkzaamheden verrichten zoals autorijden of machines bedienen tot 24 uur nadat een algeheel verdovingsmiddel is gebruikt.

3. Hoe wordt dit middel gebruikt?

Dit middel is uitsluitend bedoeld voor gebruik in een ziekenhuis. Het mag uitsluitend worden gebruikt door personeel dat is getraind in de VTP-verrichting.

Dosis

De aanbevolen dosering van dit middel is een enkele dosis van 3,66 mg/kg lichaamsgewicht, geïnjecteerd in een ader. De injectie duurt 10 minuten.

Zie voor instructies voor professionele zorgverleners over reconstitutie van dit middel voorafgaand aan injectie “Reconstitutie van het TOOKAD-poeder voor oplossing voor injectie”.

Alleen de kwab van de prostaat met kanker zal worden behandeld. Bijkomende VTP-verrichtingen van de prostaat worden niet aanbevolen.

VTP-verrichting

De dag voor en aan het begin van de VTP-verrichting wordt een voorbereidende behandeling van de endeldarm uitgevoerd om deze te reinigen. Uw arts kan antibiotica voorschrijven om infectie te voorkomen en alfablokkers (geneesmiddelen ter voorkoming van problemen met urineren). U krijgt een algeheel verdovingsmiddel om u in slaap te brengen vóór de VTP-verrichting. Vezels voor geleiding van het laserlicht worden met behulp van holle naalden in de prostaatklier gebracht. Dit middel wordt onmiddellijk na injectie via de vezels geactiveerd met licht uit een verbonden laserapparaat.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Daarnaast kan het inbrengen van naalden in de prostaatklier en het inbrengen van een urinekatheter voor de verrichting gepaard gaan met andere bijwerkingen.

Met dit middel en de VTP-verrichting kunnen zich mogelijke bijwerkingen voordoen.

Als u last krijgt van een van de onderstaande bijwerkingen, **licht dan onmiddellijk uw arts in:**

- Urineretentie (niet kunnen plassen). In de dagen na de VTP-verrichting kan het zijn dat sommige patiënten moeite hebben met urineren (zwakke stroom door vernauwing van de urinebuis) of niet kunnen urineren. Dit kan het noodzakelijk maken via de penis een katheter in uw blaas te brengen, waarna de katheter enkele dagen of weken blijft zitten om de urine af te voeren.
- Na de verrichting kunnen koorts, pijn en zwelling in het operatiegebied optreden. Dit kan wijzen op infectie in de urinewegen, de prostaat of het voortplantingssysteem. In dat geval moet u contact opnemen met uw arts want mogelijk moet nader bloed- of urineonderzoek worden gedaan en heeft u antibioticabehandeling nodig. Deze infecties zijn doorgaans eenvoudig te behandelen.

Naast de eerder genoemde bijwerkingen kunnen andere bijwerkingen optreden.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- problemen met plassen of pijn bij het plassen (waaronder pijn of ongemak bij het plassen, blaaspijn, nodig of vaker of 's nachts moeten plassen; ongewild plassen)
- seksuele problemen (onder meer moeite om een erectie te krijgen of te houden, uitblijven van zaadlozing, minder zin of pijn bij het vrijen)
- bloed in de urine (hematurie)
- letsel van het perineum (de huid tussen de balzak en de anus), waaronder bloedingstoringen in de huid, bloedingstoringen vlakbij de plek waar de naalden in de prostaat waren gestoken, pijn en gevoeligheid
- pijn en ongemak aan de geslachtsorganen (ontsteking van de testikels of de bijbal, pijn door ontsteking of verbindweefseling van de prostaat)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- anorectaal ongemak (ongemak vlakbij de anus en net in de anus), hemorroïden (aambeien), proctalgie (pijn in het anusgebied)
- problemen met de darmen (waaronder diarree of incidentele bevuiling)
- algemene en skeletspierstelselpijn (spier/botpijn, pijn in het uiteinde van de ledematen, rugpijn of bloeding in de gewrichten)
- hemospermie (aanwezigheid van bloed in het sperma)
- hoge bloeddruk
- verhoogd gehalte aan vetten in het bloed, verhoogd lactaatdehydrogenase, verhoogde witte bloedcellen, verhoogd creatinefosfokinase, verlaagd kalium, verhoogd prostaatspecifiek antigeen (PSA)
- huidreactie, erytheem (roodheid), huiduitslag, droogte, pruritus (jeuk), depigmentatie (verdwijning van pigment)
- abnormale bloedtests in verband met stolling
- ongemak in de buikstreek
- vermoeidheid

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- duizeligheid, valincidenten
- hoofdpijn
- sensorische stoornis (zintuiglijke stoornis), formicatie (gevoel alsof er insecten op of onder de huid lopen)
- oogirritatie, fotofobie (geen licht kunnen verdragen)
- inspanningsdyspneu (overmatige kortademigheid tijdens of na inspanning).
- stemmingsstoornis
- gewichtsafname

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Appendix V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

U zult dit geneesmiddel niet hoeven te bewaren. Dit geneesmiddel wordt onder verantwoordelijkheid van de specialist bewaard.

De volgende informatie is alleen bestemd voor de specialist.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de afscherming na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is padeliporfin.
Elke injectieflacon met TOOKAD 183 mg bevat 183 mg padeliporfin (als het kaliumzout).
Elke injectieflacon met TOOKAD 366 mg bevat 366 mg padeliporfin (als het kaliumzout).
Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 9,15 mg padeliporfin.

- De andere stof in dit middel is mannitol.

Hoe ziet TOOKAD eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

TOOKAD is een donker poeder.

Elke doos met TOOKAD 183 mg poeder voor oplossing voor injectie bevat een amberkleurige glazen injectieflacon met een blauwe dop.

Elke doos met TOOKAD 366 mg poeder voor oplossing voor injectie bevat een amberkleurige glazen injectieflacon met een witte dop.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Reconstitutie van het TOOKAD-poeder voor oplossing voor injectie

De oplossing moet worden bereid in een omgeving met gedimd licht vanwege de fotosensibiliserende eigenschappen van het geneesmiddel.

1. Reconstitutie van de oplossing vindt plaats door toevoeging van:
 - voor TOOKAD 183 mg: **20 ml** van een 5% glucoseoplossing in de injectieflacon met het poeder;
 - voor TOOKAD 366 mg: **40 ml** van een 5% glucoseoplossing in de injectieflacon met het poeder.
2. Zwenk de injectieflacon voorzichtig gedurende 2 minuten. De eindconcentratie van de oplossing is 9,15 mg/ml.
3. Laat de injectieflacon 3 minuten rechtop staan zonder nog te schudden of te bewegen.
4. Breng de inhoud van de injectieflacon in een opake spuit.
5. Laat de opake spuit 3 minuten rechtop staan om ervoor te zorgen dat eventueel schuim verdwijnt.
6. Plaats een injectiefilter van 0,22 µm op de spuit.
7. Sluit een opake slang aan op de filter.

De gereconstitueerde oplossing voor infusie is donker.

Belichting voor fotoactivering van TOOKAD

TOOKAD wordt onmiddellijk na injectie lokaal geactiveerd door laserlicht met een golflengte van 753 nm dat via interstitiële optische vezels uit een laserapparaat wordt geleverd met een vermogen van 150 mW/cm vezel, waarbij een energie van 200 J/cm wordt geleverd in 22 minuten en 15 seconden. Het op zijn plaats brengen van de optische vezels moet aan het begin van de verrichting worden gedaan met behulp van de behandelingsgeleidingssoftware. Tijdens de verrichting worden de optische vezels gekozen en transperineaal onder echogeleiding in de prostaatklier geplaatst om een Light Density Index (LDI, lichtdichtheidsindex) ≥ 1 in het doelweefsel te verkrijgen.

Bewaarcondities

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het is aangetoond dat TOOKAD na reconstitutie in de injectieflacon met een 5% glucoseoplossing chemisch en fysisch stabiel is gedurende 8 uur bij 15 °C-25 °C en bij 5 °C \pm 3 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.