

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOOKAD 183 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
TOOKAD 366 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TOOKAD 183 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera 183 mg padeliporfinu (w postaci soli dipotasowej).

TOOKAD 366 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera 366 mg padeliporfinu (w postaci soli dipotasowej).

Jeden ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 9,15 mg padeliporfinu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest liofilizatem o ciemnej barwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt TOOKAD jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym, jednostronnym gruczolakorakiem gruczołu krokowego z grupy małego ryzyka, których średnie dalsze trwanie życia wynosi ≥ 10 lat i u których stwierdza się:

- stopień zaawansowania klinicznego T1c lub T2a,
- wynik w skali Gleasona ≤ 6 , na podstawie biopsji wykonanej techniką o wysokiej rozdzielczości
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- 3 rdzenie zawierające utkanie raka (rdzenie dodatnie), przy maksymalnej długości rdzenia z utkaniem raka wynoszącej 5 mm w jednym dowolnym rdzeniu lub 1-2 rdzenie dodatnie z $\geq 50\%$ zajęciem jednego z nich lub gęstością PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt TOOKAD jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych. Powinien on być stosowany wyłącznie przez fachowy personel wykwalifikowany w zakresie stosowania naczyniowej terapii fotodynamicznej (ang. vascular-targeted photodynamic therapy, VTP).

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu TOOKAD to jedna pojedyncza dawka zawierająca 3,66 mg/kg padeliporfinu.

Produkt TOOKAD jest podawany w ramach ogniskowej terapii VTP. Procedura VTP jest wykonywana w znieczuleniu ogólnym po zabiegu oczyszczenia odbytnicy. Według uznania lekarza mogą zostać podane profilaktycznie antybiotyki i leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne. Nie zaleca się ponownego stosowania leczenia w obrębie tego samego płata ani sekwencyjnego leczenia przeciwległego płata gruczołu krokowego (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przewiduje się, że ekspozycja na padeliporfin będzie zwiększona i (lub) wydłużona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie można podać żadnych szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu TOOKAD u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Produkt TOOKAD jest przeciwwskazany u pacjentów, u których rozpoznano cholestazę (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

Ponieważ produkt TOOKAD jest wydalany przez nerki w minimalnym stopniu, nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Ten produkt leczniczy zawiera potas. Należy wziąć to pod uwagę (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności specjalnej modyfikacji dawki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego TOOKAD u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka.

Sposób podawania

TOOKAD jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu TOOKAD przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Naświetlanie w celu fotoaktywacji produktu TOOKAD

Roztwór jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 10 minut. Następnie gruczoł krokowy jest natychmiast naświetlany przez 22 minuty i 15 sekund światłem laserowym o długości fali 753 nm za pośrednictwem podawanych śródmiaższowo włókien optycznych pochodzących z urządzenia laserowego o mocy 150 mW/cm włókna, dostarczającego energię 200 J/cm.

Umieszczenie włókien optycznych należy zaplanować na początku procedury przy użyciu oprogramowania do kontroli leczenia. W trakcie procedury liczbę i długość włókien optycznych wybiera się w zależności od kształtu i wielkości gruczołu krokowego, a następnie włókna optyczne są dostarczane przekroczeniowo do gruczołu krokowego pod kontrolą USG w celu uzyskania wskaźnika gęstości światła (ang. Light Density Index, LDI) ≥ 1 w tkance docelowej. Leczenia nie należy stosować u pacjentów, u których nie można osiągnąć wskaźnika LDI ≥ 1 (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wszystkie wcześniejsze interwencje medyczne w obrębie prostaty, w wyniku których nastąpiło uszkodzenie wewnętrznego zwieracza cewki moczowej, w tym przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (TURP) z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Obecnie stosowane lub wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego.

U pacjentów, u których rozpoznano cholestazę.

Występujące obecnie zaostrenie nieswoistego zapalenia odbytnicy (patrz punkt 4.4).

Wszelkie stany medyczne, które uniemożliwiają zastosowanie ogólnego znieczulenia lub inwazyjnych procedur medycznych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Umiejscowienie guza

Przed zastosowaniem leczenia należy dokładnie określić umiejscowienie guza i potwierdzić jego jednostronne występowanie za pomocą biopsji wykonanej techniką o wysokiej rozdzielczości, zgodnej z obowiązującą obecnie najlepszą praktyką, taką jak strategie oparte na wieloparametrycznym RM lub biopsje matrycowe.

Jednoczesne leczenie obu płątów gruczołu krokowego było związane z gorszymi wynikami w badaniach klinicznych i z tego względu nie należy go przeprowadzać.

Ponowne leczenie płąta gruczołu krokowego po tej samej stronie lub sekwencyjne leczenie płąta po przeciwstawnej stronie zastosowano u niedostatecznej liczby pacjentów, aby możliwe było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania drugiej procedury TOOKAD-VTP.

Kontrola po zastosowaniu procedury TOOKAD-VTP

Dostępne są ograniczone dane z biopsji wykonanych po okresie ponad 2 lat od zastosowania leczenia produktem TOOKAD, zatem nie określono długoterminowej skuteczności terapii. Po 12 i 24 miesiącach od zastosowania leczenia wykryto resztkową masę guza w biopsji kontrolnej leczonego płąta, zazwyczaj poza leczonym obszarem, lecz sporadycznie - także w obrębie obszaru martwicy.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące wyników leczenia w długotrwałej obserwacji oraz potencjalnych następstw związanych z miejscowym bliznowaceniem po zastosowaniu produktu TOOKAD w przypadku progresji choroby.

Dotychczas wykazano, że terapia TOOKAD-VTP opóźnia konieczność zastosowania radykalnej terapii i wystąpienie związanych z nią działań toksycznych. Potrzebny jest dłuższy okres obserwacji kontrolnej w celu stwierdzenia, czy terapia TOOKAD-VTP zapewnia wyleczenie u określonego odsetka pacjentów.

Po zastosowaniu terapii TOOKAD-VTP należy wykonać u pacjenta badanie *per rectum* (palcem przez odbytnicę, ang. digital rectal examination, DRE) i należy monitorować stężenie PSA w surowicy, w tym dokonać oceny dynamiki zmian stężenia PSA (czas podwojenia PSA i szybkość narastania PSA). Stężenie PSA należy oznaczać co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata po terapii VTP, a po upływie tego okresu co 6 miesięcy w celu oceny dynamiki zmian stężenia PSA (czas podwojenia PSA, szybkość narastania PSA). Zaleca się wykonywanie badania *per rectum* (DRE) co najmniej raz w roku lub częściej w przypadku wskazań klinicznych. Zaleca się wykonanie rutynowej biopsji 2-4 lata i 7 lat po terapii VTP, a dodatkowych biopsji - na podstawie oceny klinicznej lub oznaczenia PSA. Można wykonać wieloparametryczny RM w celu usprawnienia podejmowania decyzji terapeutycznych, lecz nie można nim obecnie zastąpić wykonania biopsji. W przypadku dodatnich wyników biopsji, pacjentom, których wyniki przekroczą wartości progowe definiujące grupę niskiego ryzyka (tj. wynik w skali Gleasona >6, >3 rdzenie dodatnie lub długość dowolnego rdzenia >5 mm) należy zalecić poddanie się terapii radykalnej.

Terapia radykalna po zastosowaniu procedury VTP

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności następczej terapii radykalnej (zabiegu chirurgicznego lub radioterapii). Dostępne są ograniczone informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności radykalnej prostatektomii po terapii TOOKAD-VTP. W małych seriach przypadków chirurgicznych zgłaszano przypadki guzów w stopniu zaawansowania T3, dodatnich marginesów i impotencji. W trwającym 24 miesiące kluczowym europejskim badaniu fazy III żadnego pacjenta nie poddano radykalnej radioterapii po zastosowaniu leczenia TOOKAD-VTP.

Nadwrażliwość na światło

Istnieje ryzyko nadwrażliwości skóry i oczu na światło po terapii TOOKAD-VTP.

Ważne jest, aby wszyscy pacjenci przestrzegali opisanych poniżej środków ostrożności dotyczących ekspozycji na światło przez 48 godzin po wykonaniu procedury w celu zminimalizowania ryzyka uszkodzenia skóry i oczu.

Pacjenci powinni unikać bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne (w tym wpadające przez okna) i wszelkiego źródła jasnego światła, zarówno wewnątrz jak i na zewnątrz budynków. Należą do nich solarium, monitory komputerowe oraz przyrządy medyczne emitujące jasne światło, takie jak oftalmoskop, otoskop i endoskop, których nie należy stosować w okresie 48 godzin po procedurze VTP.

Kremy przeciwsłoneczne nie chronią przed promieniowaniem podczerwonym i z tego względu nie zapewniają dostatecznej ochrony.

Jeżeli pacjent w trakcie hospitalizacji zgłasza dyskomfort dotyczący skóry lub oczu, należy zmniejszyć intensywność oświetlenia i podjąć dodatkowe działania mające na celu ochronę pacjenta przed źródłami sztucznego i naturalnego światła.

Pierwsze 12 godzin po procedurze VTP

Pacjent powinien nosić okulary ochronne i pozostawać pod nadzorem medycznym przez co najmniej 6 godzin w pokoju z ograniczonym dostępem światła.

Pacjent może zostać wypisany ze szpitala tego samego dnia wieczorem, według uznania lekarza prowadzącego.

Pacjent musi przebywać w miejscu z ograniczonym dostępem światła, nie narażając skóry i oczu na bezpośrednie działanie światła słonecznego. Pacjent może jedynie stosować lampy żarowe o maksymalnej mocy 60W lub ich odpowiedniki (tj. 6W w przypadku żarówek LED, 12W w przypadku energooszczędnych żarówek fluorescencyjnych).

Pacjent może oglądać telewizję z odległości 2 metrów, a po upływie 6 godzin może korzystać z urządzeń elektronicznych takich jak smartfony, tablety i komputery. Jeśli pacjent musi wyjść na zewnątrz budynku w ciągu dnia, powinien założyć ochronną odzież i okulary zapewniające wysoki stopień ochrony w celu osłonięcia skóry i oczu przed dziennym światłem.

12-48 godzin po procedurze VTP

Pacjent może wychodzić na zewnątrz budynku w ciągu dnia, lecz tylko wtedy gdy niebo jest zachmurzone lub jeśli pozostaje w zacienionych miejscach. Pacjent powinien nosić ciemną odzież i zachować ostrożność wystawiając dłonie i twarz na działanie promieni słonecznych.

Pacjent może wznowić normalną aktywność, a jego tolerancja bezpośredniego światła słonecznego wraca do normy po 48 godzinach od wykonania procedury.

W badaniach klinicznych produktu TOOKAD nie podawano pacjentom z fotoalergicznym zapaleniem skóry, ani zaburzeniami skóry takimi jak porfiria lub nadwrażliwość na światło w wywiadzie. Jednakże ze względu na krótkotrwałe działanie produktu TOOKAD oczekuje się, że ryzyko nasilonej fototoksyczności będzie niskie, o ile pacjenci będą rygorystycznie przestrzegać środków ostrożności dotyczących ekspozycji na światło.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali wewnątrzgąłkowo terapię anti-VEGF, może istnieć dodatkowe ryzyko nadwrażliwości oczu na światło. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwko VEGF powinni chronić szczególnie oczy przed światłem w okresie 48 godzin po podaniu wstrzyknięcia produktu TOOKAD. Jednoczesne stosowanie działających układowo inhibitorów VEGF z produktem TOOKAD nie jest zalecane.

Interakcje z produktami leczniczymi o właściwościach fotouczulających opisano w punkcie 4.5.

Zaburzenia wzrodu

Zaburzenia wzrodu mogą występować nawet jeżeli u pacjenta nie wykonano radykalnej prostatektomii.

Częściowe zaburzenia wzrodu mogą występować wkrótce po zabiegu i mogą utrzymywać się przez ponad 6 miesięcy (patrz punkt 4.8).

Martwica pozasterczowa

Może wystąpić martwica pozasterczowa w tkance tłuszczowej okołosterczowej, która nie jest związana z objawami klinicznymi.

Nadmierna martwica pozasterczowa występowała w wyniku nieprawidłowej kalibracji lasera lub nieprawidłowego umiejscowienia włókien świetlnych (patrz punkt 4.8). Z tego względu istnieje potencjalne ryzyko uszkodzenia sąsiadujących struktur, takich jak pęcherz moczowy i (lub) odbytnica oraz utworzenia przetoki odbytniczo-cewkowej lub zewnętrznej. Odnotowano jeden przypadek powstania przetoki moczowej w wyniku nieprawidłowego umiejscowienia włókien.

Należy starannie wykalibrować urządzenia i zastosować oprogramowanie do kontroli leczenia w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia istotnej klinicznie martwicy pozasterczowej.

Zatrzymywanie moczu lub zwężenie cewki moczowej

Pacjenci ze zwężeniem cewki moczowej lub zaburzeniami przepływu moczu w wywiadzie mogą być obciążeni większym ryzykiem zmniejszonego przepływu i zatrzymania moczu po procedurze TOOKAD-VTP. Zatrzymanie moczu występujące bezpośrednio po zabiegu powiązane z przejściowym obrzękiem gruczołu krokowego i na ogół powikłanie to wymagało jedynie krótkotrwałego ponownego cewnikowania.

Oslabienie przepływu moczu spowodowane zwężeniem cewki moczowej występowało kilka miesięcy po wykonaniu zabiegu. W niektórych przypadkach lokalizacja zwężenia w części opuszkowej cewki sugerowała, że było ono spowodowane cewnikowaniem pęcherza moczowego. W innych przypadkach zwężenie cewki moczowej mogło być opóźnionym następstwem martwicy indukowanej procedurą TOOKAD-VTP

Chociaż pacjentów z istniejącym już zwężeniem cewki moczowej wykluczano z udziału w badaniach klinicznych, istnieje potencjalne ryzyko większego zwężenia cewki moczowej po terapii TOOKAD-VTP w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.8).

Nietrzymanie moczu

Ryzyko uszkodzenia zwieracza można zminimalizować starannie planując umiejscowienie włókien przy pomocy oprogramowania do kontroli leczenia. U pacjentów, których poddano wcześniej zabiegowi przezcewkowej prostatektomii (TURP) obserwowano bardzo nasilone, długotrwałe nietrzymanie moczu. Uznano, że to zdarzenie nie było związane z nieprawidłowym wykonaniem procedury, lecz raczej z istniejącym wcześniej uszkodzeniem wewnętrznego zwieracza cewki moczowej w następstwie TURP. Wykonanie procedury TOOKAD-VTP jest przeciwwskazane u pacjentów, u których wykonano w przeszłości jakiegokolwiek interwencje medyczne w obrębie prostaty, w wyniku których nastąpiło uszkodzenie wewnętrznego zwieracza cewki moczowej, w tym przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (TURP) z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (patrz punkt 4.3).

Nieswoiste zapalenie jelit

U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku aktywnego nieswoistego zapalenia odbytnicy lub z innym stanem, który może zwiększać ryzyko powstania przetoki odbytniczo-cewkowej terapię TOOKAD-VTP należy stosować wyłącznie po przeprowadzeniu starannej oceny klinicznej (patrz punkt 4.3).-

Zaburzenia krzepnięcia

U pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia może wystąpić nadmierne krwawienie z powodu wkłucia igieł koniecznych do umiejscowienia włókien świetlnych. Może to również powodować powstawanie podbiegnięć krwawych, krwiomocz i (lub) miejscowy ból. Nie przewiduje się, aby wydłużony czas krzepnięcia miał zmniejszać skuteczność leczenia TOOKAD-VTP. Niemniej jednak zaleca się odstawienie leków wpływających na krzepnięcie w okresie przed i bezpośrednio po wykonaniu zabiegu VTP (patrz punkt 4.5)

Dieta ograniczająca spożycie potasu

Ten produkt leczniczy zawiera potas. Na ogół jedna dawka (3,66 mg/kg) zawiera poniżej 1 mmol (39 mg) potasu, czyli zasadniczo nie zawiera potasu. Ilość ta będzie jednak większa u pacjentów o masie ciała powyżej 115 kg. Należy to uwzględnić w przypadku pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub pacjentów stosujących dietę ograniczającą spożycie potasu, u których wzrost stężenia potasu w surowicy może zostać uznany za szkodliwy (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Białka transportowe OATP1B1 i OATP1B3

Badania *in vitro* przewidują, że produkt TOOKAD podawany w stężeniach terapeutycznych najprawdopodobniej nie hamuje aktywności enzymów cytochromu P450, natomiast może hamować białka transportowe OATP1B1 i OATP1B3 (patrz punkt 5.2).

Wielkości tej interakcji nie badano klinicznie, lecz nie można wykluczyć przejściowego wzrostu stężenia jednocześnie podawanych substratów OATP1B1 i OATP1B3 w osoczu. W dniu podania wlewu produktu TOOKAD i przez co najmniej 24 godziny po jego zakończeniu nie należy stosować produktów leczniczych będących substratami OATP1B1 lub OATP1B3 (repaglinidu, atorwastatyny, pitawastatyny, prawastatyny, rosuwastatyny, symwastatyny, bozentanu, gliburydu), w przypadku których zaobserwowano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych zależnych od stężenia produktu. Jednoczesne podawanie tych leków powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności i pod ścisłym nadzorem.

Fotosensybilizatory

Produkty lecznicze wykazujące potencjalne działanie fotouczulające (takie jak tetracykliny, sulfonamidy, chinolony, fenotiazyny, leki hipoglikemizujące będące pochodnymi sulfonylomocznika, diuretyki tiazydowe, gryzeofulwyna lub amiodaron) należy odstawić co najmniej 10 dni przed procedurą wymagającą podania produktu TOOKAD i na okres co najmniej 3 dni po wykonaniu zabiegu, bądź należy je zastąpić innymi lekami niewykazującymi właściwości fotouczulających. Jeżeli nie jest możliwe odstawienie fotouczulającego produktu leczniczego (takiego jak amiodaron), pacjenta należy poinformować o zwiększonej nadwrażliwości na światło słoneczne i konieczności ochrony przed bezpośrednim działaniem światła przez dłuższy okres (patrz punkt 4.2).

Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne

Stosowanie przeciwzakrzepowych produktów leczniczych i leków zmniejszających agregację płytek (np. kwasu acetylosalicylowego) należy przerwać co najmniej 10 dni przed procedurą z zastosowaniem produktu TOOKAD. Stosowania produktów leczniczych zapobiegających agregacji płytek lub ją zmniejszających nie należy rozpoczynać przez co najmniej 3 dni po zabiegu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja

Jeżeli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietami zdolnymi do zajścia w ciążę, pacjent i (lub) jego partnerka powinni stosować skuteczną metodą antykoncepcyjną w celu zapobiegnięcia ciąży w okresie 90 dni po przeprowadzeniu procedury VTP.

Ciąża i karmienie piersią

Produkt TOOKAD nie jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet.

Płodność

Padeliporfin nie był badany pod kątem szkodliwego wpływu na rozrodczość i płodność.

Natomiast w badaniach na zwierzętach obserwowano różne etapy spermatogenezy. U jednego samca z wakuolizacją otrzymującego wysokie dawki leku stwierdzono również minimalne zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego. Wszystkie te zmiany uznano za przypadkowe i prawdopodobnie związane z procedurą podania dożylnego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy TOOKAD nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak procedura obejmuje wprowadzenie do znieczulenia ogólnego, pacjenci nie powinni wykonywać skomplikowanych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn, w ciągu 24 godzin po zastosowaniu znieczulenia ogólnego.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych fazy II i III były zaburzenia układu moczowo-płciowego: dysuria (25,1%), zaburzenia wzwodu (21,1%), krwimocz (19,6%), ból/krwiak krocza (15,3%), zatrzymanie moczu (13,3%), nagła potrzeba oddania moczu (9,0%), częstomocz (7,3%), infekcja dróg moczowych (5,5%), nietrzymanie moczu (5,3%) i brak wytrysku (5,0%).

Obserwowano również niespecyficzne zdarzenia niepożądane, prawdopodobnie związane z zastosowaniem znieczulenia ogólnego: przejściowa amnezja globalna, bradykardia, arytmia zatokowa, migotanie przedsionków, hipotonia, skurcz oskrzeli, zapalenie gardła, przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych, nudności, wymioty, zaparcia, gorączka, hipotonia pozabiegowa. Zgłaszano również przypadki hepatotoksyczności (1,5%), np. wzrost aktywności transaminaz. Wszystkie te powikłania miały łagodne nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 poniżej wymieniono zgłaszane działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($> 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 1: Podsumowanie działań niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem produktu TOOKAD i (lub) badanego wyrobu medycznego i (lub) procedury w ramach badania w analizie połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa (N=398)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu moczowo-płciowego ¹
	Niezbyt często	Ropień gruczołu krokowego
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Obniżone libido
		Zaburzenia afektywne
		Nietrzymanie kału
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
		Zawroty głowy
		Rwa kulszowa
		Zaburzenia czucia
		Mrowienie
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Podrażnienie oczu
		Fotofobia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwiak
		Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność wysiłkowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Guzki krwawnicze odbytu
		Uczucie dyskomfortu w okolicy odbytu ²
		Ból brzucha
		Krwotok z odbytnicy ³
	Niezbyt często	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
		Nieprawidłowy stolec
Biegunka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wylew krwawy
	Niezbyt często	Wysypka
		Rumień
		Suchość skóry
		Świąd
		Odbarwienia skóry
		Reakcje skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców ⁵
	Niezbyt często	Ból w pachwinie
		Krwotok do mięśni
		Wylew krwi do stawu
		Ból mięśniowo-szkieletowy
		Ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zatrzymanie moczu
		Krwimocz
		Dysuria ⁶
		Zaburzenia oddawania moczu ⁷
	Często	Zwężenie cewki moczowej
		Nietrzymanie moczu ⁸
	Niezbyt często	Krwotok z moczowodu
		Krwotok z cewki moczowej
		Zaburzenia dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego	Bardzo często	Ból krocza ⁹

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane		
i piersi		Zaburzenia sprawności seksualnej (dotyczy mężczyzn) ¹⁰		
	Często	Zapalenie gruczołu krokowego		
		Ból narządów płciowych ¹¹		
		Ból gruczołu krokowego ¹²		
		Krew w nasieniu		
	Niezbyst często	Krwotok z narządów płciowych		
		Obrzęk prącia ¹³		
		Krwotok z gruczołu krokowego		
		Obrzęk jąder		
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia	
Niezbyst często		Oslabienie		
		Ból w miejscu wprowadzenia cewnika		
		Nieprawidłowe zastosowanie urządzenia laserowego		
		Powstawanie podbiegnięć krwawych w miejscu podania wlewu		
		Guzek		
		Ból		
		Rumień w miejscu aplikacji		
Badania diagnostyczne	Często	Zaburzenia krzepnięcia ¹⁴		
	Niezbyst często	Zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi		
		Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi		
		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy		
		Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		
		Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi		
		Zwiększenie stężenia potasu we krwi		
		Zwiększenie stężenia frakcji lipoprotein o niskiej gęstości		
		Zwiększenie liczby neutrofilów		
		Zwiększenie stężenia PSA		
		Zmniejszenie masy ciała		
		Zwiększenie liczby krwinek białych		
		Obrażenia, zatrucie i powikłania po zabiegach	Często	Uraz krocza ¹⁵
			Niezbyst często	Powtórny zabieg chirurgiczny
Siniaki				
Pozabiegowy wyciek moczu				
Ból związany z wykonywaniem zabiegu				
Pozabiegowa wydzielina				
Upadki				

Następujące terminy odnoszą się do grupy powiązanych zdarzeń opisujących stan medyczny, a nie do pojedynczego zdarzenia.

¹ Zakażenia układu moczowo-płciowego (zakażenie układu moczowego, zapalenie jąder, zapalenie najądrza, zapalenie pęcherza moczowego).

² Uczucie dyskomfortu w okolicy odbytu (ból odbytu, bolesne parcie na stolec).

³ Krwotok z odbytnicy (krwawienie z odbytu).

- ⁴ Hepatotoksyczność (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej).
- ⁵ Ból pleców (protruzja krążka międzykręgowego).
- ⁶ Dysuria (ból pęcherza moczowego, skurcz pęcherza moczowego, pęcherz moczowy hipertoniczny, skurcz cewki moczowej, ból w obrębie dróg moczowych).
- ⁷ Zaburzenia oddawania moczu (nagła potrzeba oddania moczu, częstomocz, nykturia, zmniejszony przepływ moczu, wysiłek przy oddawaniu moczu).
- ⁸ Nietrzymanie moczu (nietrzymanie moczu przy nagłym parciu, nietrzymanie moczu, wysiłkowe nietrzymanie moczu).
- ⁹ Ból krocza (ból okolicy miednicy).
- ¹⁰ Zaburzenia sprawności seksualnej u mężczyzn (zaburzenia wzwodu, brak wytrysku, dyspareunia, zaburzenia wytrysku, hipospermia, bolesny wytrysk, wytrysk wsteczny, zaburzenia sprawności seksualnej, zmniejszona objętość nasienia).
- ¹¹ Ból narządów płciowych (ból prącia, ból jąder, ból moszny, niezakaźne zapalenie jąder, zapalenie powrózka nasiennego, siniaki narządów płciowych).
- ¹² Ból gruczołu krokowego (zespół objawów spowodowanych przerostem gruczołu krokowego, zaburzenia gruczołu krokowego, zwłóknienie gruczołu krokowego).
- ¹³ Obrzęk prącia (zapalenie żołędzi i napletka).
- ¹⁴ Zaburzenia krzepnięcia (wzrost stężenia D-dimerów w wyniku rozpadu fibryny, wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy, wzrost wskaźnika INR).
- ¹⁵ Uraz krocza (krwiak pozabiegowy, martwica, krwiak krocza, krwiak okolicy miednicy).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wzwodu

W europejskim badaniu fazy III u 60 (30,5%) pacjentów w grupie poddanej procedurze TOOKAD-VTP wystąpiły zaburzenia wzwodu, a u 16 (8,1%) - brak wytrysku. U 53 (26,9%) pacjentów zaburzenia wzwodu występowały przez ponad 6 miesięcy, a u 34 (17,3%) spośród nich zaburzenia wzwodu nie ustąpiły do momentu zakończenia badania. Po ograniczeniu analizy do pacjentów, których poddano jednostronnej procedurze VTP, zaburzenia wzwodu utrzymywały się przez ponad 6 miesięcy u 33 (16,8%) pacjentów, a u 17 (8,6%) pacjentów w tej grupie zaburzenia wzwodu nie ustąpiły do momentu zakończenia badania.

Zatrzymanie moczu

W europejskim badaniu fazy III u 30 (15,2%) pacjentów wystąpiło zatrzymanie moczu. Mediana czasu do wystąpienia zatrzymania moczu wynosiła 3 dni (1-417). Mediana czasu trwania tego powikłania wynosiła 10 dni (1-344).

Zakażenia układu moczowo-płciowego

Najczęściej występującymi rodzajami zakażeń są zapalenie jąder, zapalenie najądrza i zakażenia układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza moczowego. W europejskim badaniu fazy III u 20 (10,2%) pacjentów w grupie poddanej procedurze TOOKAD-VTP wystąpiło zakażenie układu moczowo-płciowego. U 5 (2,5%) pacjentów zakażenie uznano za poważne. Mediana czasu do wystąpienia zakażenia układu moczowo-płciowego wynosiła 22,5 dnia (4-360). Mediana czasu trwania tego powikłania wynosiła 21 dni (4-197).

Nietrzymanie moczu

W europejskim badaniu fazy III u 25 (12,7%) pacjentów wystąpiło nietrzymanie moczu (w tym nietrzymanie moczu, wysiłkowe nietrzymanie moczu i nietrzymanie moczu przy nagłym parciu). Mediana czasu do wystąpienia nietrzymania moczu wynosiła 4 dni (1-142). U 18 pacjentów to zdarzenie niepożądane ustąpiło po średnim okresie trwania wynoszącym 63,5 dnia (1-360), a u 7 pacjentów powikłanie to nadal się utrzymywało w momencie zakończenia badania. Jedynie u 1 (0,5%) pacjenta stwierdzono ciężką postać (stopnia 3.) nietrzymania moczu. Żaden z tych pacjentów nie wymagał zabiegu operacyjnego w celu leczenia nietrzymania moczu.

Uraz krocza, ból krocza i zapalenie gruczołu krokowego

Uraz krocza i ból krocza stwierdzono u 46 (23,4%) pacjentów w kontrolowanym europejskim badaniu fazy III. W niektórych przypadkach konieczne było zastosowanie leków przeciwbólowych w celu

złagodzenia bólu krocza lub uczucia dyskomfortu w okolicy odbytu. U jednego pacjenta stwierdzono ból krocza stopnia 3., który wystąpił 35 tygodni po procedurze VTP i utrzymywał się przez około 35 tygodni, po czym ustąpił bez żadnych następstw.

Zapalenie gruczołu krokowego wystąpiło u 7 (3,6%) pacjentów w kontrolowanym europejskim badaniu fazy III. U jednego pacjenta stwierdzono zapalenie gruczołu krokowego stopnia 3., uznane za poważne powikłanie, które wystąpiło 4 dni po procedurze VTP i utrzymywało się przez 31 dni, po czym ustąpiło bez żadnych następstw.

Zwężenie cewki moczowej

W kluczowym europejskim badaniu fazy III odnotowano zwężenie cewki moczowej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u 2 (1,0%) pacjentów po 5 do 6 miesiącach od wykonania procedury. Powikłanie to wymagało przeprowadzenia zabiegu rozszerzenia cewki moczowej (patrz punkt 4.4).

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane w badaniach fazy II dotyczących raka gruczołu krokowego i Specjalne Pozwolenie

Martwica pozasterczowa

Dwa przypadki nadmiernej martwicy pozasterczowej wystąpiły w wyniku nieprawidłowej kalibracji lasera, lecz nie wiązały się z żadnymi następstwami klinicznymi. Odnotowano jeden przypadek zewnętrznej przetoki cewkowej spowodowanej złym umiejscowieniem włókien (patrz punkt 4.4).

Fototoksyczność

U jednego pacjenta leczonego produktem TOOKAD w dawce 2 mg/kg stwierdzono niedokrwienną neuropatię nerwu wzrokowego stopnia 3. po 33 dniach od wykonania procedury VTP. Powikłanie to ustąpiło pozostawiając niewielki ubytek pola widzenia.

Ropień gruczołu krokowego

W badaniu przeprowadzonym w Ameryce Łacińskiej stwierdzono jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci ropnia gruczołu krokowego, który uznano za ciężkie powikłanie, u pacjenta, u którego wykonano procedurę VTP jednostronnie. To powikłanie ustąpiło w ciągu trzech dni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane kliniczne na temat przedawkowania produktu TOOKAD. U zdrowych ochotników stosowano dawki do 15 mg/kg soli dipotasowej padeliporfinu (co odpowiada 13,73 mg/kg padeliporfinu) bez fotoaktywacji, a 23 pacjentów było leczonych dawką 6 mg/kg soli dipotasowej padeliporfinu (co odpowiada 5,49 mg/kg padeliporfinu) i w żadnej z tych populacji nie stwierdzono istotnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Jednak może nastąpić wydłużenie czasu utrzymywania się nadwrażliwości na światło i z tego względu zaleca się stosowanie środków ostrożności chroniących przed ekspozycją na światło przez dodatkowe 24 godziny (patrz punkt 4.4).

Przedawkowanie światła laserowego może zwiększyć ryzyko niepożądanego martwicy pozasterczowej (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Fotouczulacze stosowane w terapii fotodynamicznej/radioterapii, kod ATC: L01XD07

Mechanizm działania

Padeliporfin jest zatrzymywany w układzie naczyniowym. Po aktywacji światłem laserowym o długości fali 753 nm, padeliporfin wywołuje kaskadę zdarzeń patofizjologicznych prowadzących do powstania ogniska martwicy w ciągu kilku dni. Aktywacja wewnątrz naświetlanego układu naczyniowego guza generuje wolne rodniki tlenowe ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$) wywołując miejscowe niedotlenienie, które powoduje uwalnianie wolnych rodników azotowych ($\bullet\text{NO}$). Prowadzi to do przejściowej wazodylatacji tętnic, która powoduje uwalnianie substancji o działaniu naczynioskurczowym - endoteliny-1. Szybkie zużycie wolnych rodników $\bullet\text{NO}$ przez rodniki tlenowe prowadzi do powstania reaktywnej formy azotu (RNS) (np. peroksyazotynu), równoległe do skurczu tętnic. Dodatkowo uważa się, że upośledzona odkształcalność nasila agregację erytrocytów i powstawanie skrzepów krwi na styku unaczynienia tętniczego (tętnic doprowadzających krew) i mikrokrążenia guza, co prowadzi do niedrożności układu naczyniowego guza. Efekt ten jest nasilany przez indukowaną przez RNS apoptozę komórek śródbłonna i zapoczątkowanie samopowielanej martwicy komórek nowotworowych na drodze peroksydacji ich błon.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z zaawansowanym miejscowo rakiem gruczołu krokowego, których poddano zabiegowi TOOKAD-VTP, martwicę obserwowano w badaniu obrazowym metodą rezonansu magnetycznego (RM) w dniu 7. Stwierdzono korelację pomiędzy całkowitą dawką dostarczonej energii a rozległością martwicy zaobserwowanej w dniu 7. Wskaźnik LDI odpowiada stosunkowi skumulowanej długości naświetlanych końcówek włókien (cm) do objętości (cm³) docelowej strefy poddanej leczeniu. Docelowa strefa odpowiada płатовi, z którego pobrano dodatnie biopsje. Jej objętość jest mierzona po ustaleniu obrysu gruczołu krokowego przy pomocy oprogramowania do kontroli leczenia. W badaniach fazy II warunki leczenia odpowiadające wskaźnikowi LDI ≥ 1 wiązały się ze średnim współczynnikiem martwicy w docelowej strefie w dniu 7 wynoszącym $89\% \pm 20,75$ w przypadku leczenia stosowanego jednostronnie. Wskaźnik LDI ≥ 1 okazał się być związany z większą objętością obszaru martwicy w dniu 7 na podstawie badania RM i większym odsetkiem pacjentów z ujemnym wynikiem biopsji po 6 miesiącach w porównaniu ze wskaźnikiem LDI < 1 (patrz punkt 4.2).

Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy procentowym wskaźnikiem martwicy gruczołu krokowego w dniu 7 w badaniu RM a prawdopodobieństwem ujemnego wyniku biopsji gruczołu krokowego w okresie obserwacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie fazy III (PCM301)

W kluczowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu III fazy (PCM301), przeprowadzonym w 10 krajach europejskich zrandomizowano 413 pacjentów do grupy stosującej procedurę TOOKAD-VTP lub do grupy poddanej czynnemu nadzorowi (ang. active surveillance, AS).

Głównymi kryteriami włączenia były rak gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka, tj. gruczolakorak gruczołu krokowego o maksymalnym wyniku w skali Gleason 3 + 3, dwa lub trzy dodatnie rdzenie (z utkaniem raka) i maksymalna długość rdzenia z utkaniem raka wynosząca 5 mm w dowolnym rdzeniu (co najmniej 3 mm w przypadku pacjentów z jednym tylko rdzeniem dodatnim), stopień zaawansowania klinicznego do T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, objętość gruczołu krokowego równa lub większa od 25 cm³ i mniejsza od 70 cm³.

Główne kryteria wykluczenia obejmowały dowolną wcześniejszą lub obecnie prowadzoną terapię raka gruczołu krokowego, wszelkie zabiegi chirurgiczne mające na celu leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, przewidywane średnie dalsze trwanie życia poniżej 10 lat, schorzenia uniemożliwiające zastosowanie znieczulenia ogólnego.

Procedura VTP polegała na podaniu produktu TOOKAD w dawce 4 mg/kg w 10-minutowym wstrzyknięciu dożylnym, po którym następowało naświetlanie światłem laserowym o długości fali 753 nm przez 22 minuty i 15 sekund przy energii 200 J/cm włókna dostarczanej za pośrednictwem podawanych średniąższowo włókien optycznych wprowadzanych przezkroczowo do gruczołu krokowego. W przypadku choroby występującej jednostronnie stosowano terapię ogniskową jednego płata gruczołu krokowego. W przypadku raka występującego obustronnie (stwierzonego wyjściowo lub w okresie obserwacji) stosowano leczenie obustronne - jednocześnie lub następowo. Dozwolone było ponowne leczenie płatów, w których stwierdzono obecność raka po 12 miesiącach obserwacji.

Czynny nadzór polegał na wykonywaniu seryjnych oznaczeń bezwzględnych wartości PSA i biopsji gruczołu krokowego pod kontrolą USG po 12 i 24 miesiącach.

W badaniu wyznaczono dwa równorzędne podstawowe punkty końcowe dla terapii TOOKAD-VTP w porównaniu z czynnym nadzorem:

- A: odsetek pacjentów, u których nie stwierdza się jednoznacznie raka na podstawie badania histopatologicznego po 24 miesiącach,
- B: różnica pod względem odsetka niepowodzeń leczenia związanych z obserwowaną progresją raka gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka do grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka. Rak gruczołu krokowego należący do grupy umiarkowanego/wysokiego ryzyka został zdefiniowany jako spełniający jedno z poniższych kryteriów: >3 rdzenie o jednoznacznym utkaniu raka; dominujące lub drugie co do częstości występowania utkanie opisane wynikiem ≥ 4 w skali Gleasona; co najmniej 1 rdzeń z utkaniem raka o długości >5 mm; PSA >10 ng/ml w 3 kolejnych oznaczeniach; rak gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania T3; przerzuty; zgon z powodu raka gruczołu krokowego-.

U wszystkich pacjentów odnotowano wyjściowo wynik w skali Gleasona $\leq 3 + 3$.

W każdej tabeli przedstawiono również wyniki dotyczące pacjentów spełniających kryteria wskazania do stosowania (tj. pacjenci z jednostronnie występującym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka, z wykluczeniem populacji bardzo niskiego ryzyka).

W tabeli 2 przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów według podziału na grupy.

Tabela 2: PCM301 – Wyjściowa charakterystyka populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat, ITT) i pacjentów spełniających kryteria wskazania do leczenia według podziału na grupy

Cecha	Populacja ITT		Pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia	
	Grupa stosująca terapię TOOKAD-VTP N = 206	Grupa poddana czynnemu nadzorowi N = 207	Grupa stosująca terapię TOOKAD--VTP N = 80	Grupa poddana czynnemu nadzorowi N = 78
Wiek (lata)				
Średnia (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Zakres: minimum, maksimum	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Pacjenci w wieku >75 lat, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Choroba jednostronna, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Choroba obustronna, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Stopień zaawansowania klinicznego				
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)
Łączna liczba rdzeni dodatnich				
Średnia (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Zakres: minimum, maksimum	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Oszacowana objętość gruczołu krokowego (cm³)				
Średnia (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Zakres: minimum, maksimum	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Średnia (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Zakres: minimum, maksimum	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Spośród 206 uczestników zrandomizowanych do terapii TOOKAD-VTP, 10 nie otrzymało leczenia z różnych powodów, takich jak wycofanie (się) z badania, spełnienie kryteriów wykluczenia z udziału, nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych i inne zdarzenia medyczne.

W tabeli 3 przedstawiono równorzędne podstawowe punkty końcowe skuteczności w odniesieniu do całego gruczołu krokowego i leczonego płata (populacja ITT i pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia).

Tabela 3: PCM301 – Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności - Cały gruczoł krokowy i leczony(-e) płąt(y)* - Populacja ITT i pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia

Liczba pacjentów, u których stwierdzono	Populacja ITT		Pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia	
	Grupa stosująca terapię TOOKAD-VTP N = 206	Grupa poddana czynnemu nadzorowi N = 207	Grupa stosująca terapię TOOKAD-VTP N = 80	Grupa poddana czynnemu nadzorowi N = 78
A: Odsetek pacjentów, u których nie stwierdza się jednoznacznie raka na podstawie badania histopatologicznego po 24 miesiącach				
Ujemny wynik biopsji, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^c	8 (10,3) ^e
Ujemny wynik biopsji w leczonym płacie*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Brak wyniku biopsji, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Uczestnicy, których poddano terapii radykalnej będącej przyczyną braku biopsji, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Inne przyczyny ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Dodatni wynik biopsji, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Dodatni wynik biopsji w leczonym płacie*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Współczynnik ryzyka (95% CI) = 3,62 (2,50; 5,26); wartość p <0,001				
^b Współczynnik ryzyka (95% CI) = 3,24 (2,41; 4,36); wartość p <0,001				
^c W grupie 60 pacjentów poddanych terapii radykalnej, u 5 pacjentów wykonano biopsję w miesiącu 24				
^d Na przykład: wycofanie (się) z badania, przyczyny medyczne, odmowa pacjenta				
^e Współczynnik ryzyka (95% CI) = 4,39 (2,18; 8,83); wartość p <0,001				
^f Współczynnik ryzyka (95% CI) = 4,61 (2,60; 8,16); wartość p <0,001				
B: Różnica pod względem odsetka niepowodzeń leczenia związanych z obserwowaną progresją choroby				
Liczba uczestników z progresją choroby w miesiącu 24, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progresja do wyniku w skali Gleason \geq 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Liczba uczestników z progresją w leczonym płacie* w miesiącu 24, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI) = 0,34 (0,24; 0,46); wartość p \leq 0,001				
^h Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI) = 0,31 (0,20; 0,50); wartość p \leq 0,001				
ⁱ Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI) = 0,17 (0,12; 0,27); wartość p \leq 0,001				
^j Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI) = 0,11 (0,05; 0,25); wartość p \leq 0,001				

* Leczony(-e) płąt(y) w grupie poddanej czynnemu nadzorowi zdefiniowano jako płąt(y) z obecnością raka w badaniu wyjściowym.

Drugorzędowym celem było określenie różnicy pomiędzy obiema grupami pod względem odsetka przypadków następnej radykalnej terapii raka gruczołu krokowego. Wśród 58 pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w grupie stosującej terapię TOOKAD-VTP, tylko 11 poddano leczeniu radykalnemu; u 18 pacjentów zastosowano powtórnie procedurę VTP, a 29 nie kontynuowało żadnego leczenia po zakończeniu badania. Wśród 121 pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w grupie poddanej czynnemu nadzorowi, 54 poddano leczeniu radykalnemu, a 67 nie otrzymało żadnego leczenia aktywnego po zakończeniu badania. Pacjentom w grupie poddanej czynnemu nadzorowi nie oferowano możliwości wykonania procedury VTP w późniejszym terminie. Podczas oceny ogólnej tolerancji leczenia w miesiącu 24, przy określaniu punktacji dla objawów ze strony gruczołu krokowego i sprawności seksualnej uwzględniono również pacjentów włączonych do badania, których poddano terapii radykalnej.

Tabela 4: PCM301 – Liczba pacjentów, których poddano terapii radykalnej po 24 miesiącach - Populacja ITT i pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia

Cecha	Populacja ITT		Pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia	
	Grupa stosująca terapię TOOKAD-VTP N = 206	Grupa poddana czynnemu nadzorowi N = 207	Grupa stosująca terapię TOOKAD-VTP N = 80	Grupa poddana czynnemu nadzorowi N = 78
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli terapię radykalną, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli terapię radykalną po wystąpieniu progresji choroby, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Wpływ na powikłania ze strony dróg moczowych (IPSS) i sprawność seksualną (IIEF) po terapii TOOKAD-VTP

Jak pokazano w tabeli 5, w badaniu PCM301 na podstawie skali IPSS (ang. International Prostate Symptoms Score - międzynarodowa skala oceny objawów towarzyszących chorobom prostaty) stwierdzono umiarkowany wzrost nasilenia objawów 7 dni po wykonaniu procedury VTP, zarówno w populacji ITT, jak i w grupie pacjentów spełniających kryteria wskazania do leczenia. Wyniki te uległy poprawie w miesiącu 3 i wróciły do wartości wyjściowych w miesiącu 6, po czym odnotowano dalszą poprawę do miesiąca 24. W grupie poddanej czynnemu nadzorowi, wynik w skali IPSS uległ nieznacznemu pogorszeniu z upływem czasu do miesiąca 24.

Tabela 5: PCM301 – Wpływ na powikłania ze strony dróg moczowych (IPSS) - Populacja ITT i pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia

	Populacja ITT				Pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia			
	Grupa stosująca terapię TOOKAD-		Grupa poddana czynnemu		Grupa stosująca terapię TOOKAD-		Grupa poddana czynnemu	
	n	Średnia punktacja	n	Średnia punktacja	n	Średnia punktacja	n	Średnia punktacja
Wyjściowo	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Dzień 7	180	14,8 (8,64)	Nie dotyczy		72	14,2 (8,89)	Nie dotyczy	
Miesiąc 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Miesiąc 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Miesiąc 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Miesiąc 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Punktacja w miesiącu 24 uwzględnia pacjentów, których poddano terapii radykalnej

Jak pokazano w tabeli 6, w grupie leczonej procedurą VTP w badaniu PCM301 punktacja dotycząca aspektów sprawności seksualnej w 15-pytniowym kwestionariuszu IIEF-15 (ang. International Index of Erectile Function - międzynarodowy wskaźnik zaburzeń wzwodu) pokazała wyraźną redukcję objawów 7 dni po wykonaniu procedury VTP, po której następowała dalsza poprawa w kolejnych miesiącach do miesiąca 24, zarówno w populacji ITT, jak i w grupie pacjentów spełniających kryteria wskazania do leczenia.

Tabela 6: PCM301 – Wpływ na sprawność seksualną (IIEF) - Populacja ITT i pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia

	Populacja ITT				Pacjenci spełniający kryteria wskazania do leczenia			
	Grupa stosująca terapię TOOKAD-		Grupa poddana czynnemu		Grupa stosująca terapię TOOKAD-		Grupa poddana czynnemu	
	n	Średnia punktacja	n	Średnia punktacja	n	Średnia punktacja	n	Średnia punktacja
Wyjściowo	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Dzień 7	165	11,5 (10,96)	Nie dotyczy		68	10,1 (10,82)	Nie dotyczy	
Miesiąc 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Miesiąc 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Miesiąc 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Miesiąc 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*Punktacja w miesiącu 24 uwzględnia pacjentów, których poddano terapii radykalnej

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu TOOKAD badano u 42 zdrowych mężczyzn (bez fotoaktywacji) i u 70 pacjentów z zaawansowanym miejscowo rakiem gruczołu krokowego (po fotoaktywacji).

Dystrybucja

U zdrowych mężczyzn średnia objętość dystrybucji wynosiła od 0,064 do 0,279 l/kg w przypadku dawek wynoszących od 1,25 do 15 mg/kg soli dipotasowej padeliporfinu, co wskazuje na dystrybucję do płynu pozakomórkowego. Podobną średnią objętość dystrybucji obserwowano u pacjentów z zaawansowanym miejscowo rakiem gruczołu krokowego, których leczono dawkami 2 i 4 mg/kg soli dipotasowej padeliporfinu (odpowiednio 0,09-0,10 l/kg).

Sól dipotasowa padeliporfinu wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza ludzkiego (99%).-

Badania *in vitro* wykazują, że mało prawdopodobne jest, aby produkt TOOKAD był substratem transporterów wychwytu wątrobowego OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 lub BSE.

Metabolizm

Minimalny metabolizm padeliporfinu obserwowano w badaniach metabolizmu przeprowadzonych *in vitro* na mikrosomach i frakcjach S9 ludzkiej wątroby. W badaniach tych nie obserwowano żadnych metabolitów padeliporfinu.

Nie przeprowadzono żadnych badań *in vitro* ani *in vivo* z zastosowaniem padeliporfinu znakowanego radioizotopem. Z tego względu nie można całkowicie wykluczyć możliwości, że zachodzą pewne przemiany metaboliczne padeliporfinu *in vivo*.

Badania *in vitro* wykazują, że mało prawdopodobne jest, aby produkt TOOKAD był inhibitorem enzymów układu cytochromu CYP450.

Badania *in vitro* wykazują, że produkt TOOKAD nie hamuje aktywności P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP i BSEP, natomiast może hamować oba białka transportowe OATP1B1 i OATP1B3 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Klirens soli dipotasowej padeliporfinu u zdrowych mężczyzn otrzymujących dawkę od 1,25 mg/kg do 15 mg/kg soli dipotasowej padeliporfinu wynosił od 0,0245 do 0,088 l/h/kg. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (popPK) oszacowany okres półtrwania wynosi 1,19 godz. ± 0,08 przy dawce 4 mg/kg soli dipotasowej padeliporfinu. Podobny średni zakres klirensu obserwowano u

pacjentów z zaawansowanym miejscowo rakiem gruczołu krokowego, których leczono dawkami 4 mg/kg i 2 mg/kg soli dipotasowej padeliporfinu (odpowiednio 0,04-0,06 l/h/kg). U zdrowych ludzi padeliporfin jest wydalany z moczem w bardzo małym stopniu (<0,2% dawki). Biorąc pod uwagę masę cząsteczkową i bardzo niski stopień wydalania cząsteczki z moczem, wydalanie z kałem jest najbardziej prawdopodobną drogą eliminacji tego związku u ludzi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bardzo niewielu pacjentów w wieku powyżej 75 lat włączono do badań, w których wykonywano pomiary farmakokinetyczne, zatem nie wiadomo, czy istnieje różnica pomiędzy tymi pacjentami w podeszłym wieku a pacjentami w wieku poniżej 75 lat (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Liniowość lub nielineowość

U zdrowych mężczyzn wykazano, że C_{max} ma charakter liniowy dla dawek soli dipotasowej padeliporfinu wynoszących od 1,25 mg/kg do 15 mg/kg, co obejmuje zakres terapeutyczny.

Wpływ zmiennych towarzyszących na właściwości farmakokinetyczne

Wpływ wieku, masy ciała i rasy badano u zdrowych ochotników i u pacjentów.

Wyniki badania dotyczące farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że wiek, rasa, stan zdrowia i markery czynności wątroby najprawdopodobniej nie miały znacznego ani biologicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu TOOKAD.

Masa ciała pacjentów (zakres 60-120 kg) miała niewielki wpływ na parametry farmakokinetyczne produktu TOOKAD w przypadku dawek wynoszących maksymalnie 5 mg/kg soli dipotasowej padeliporfinu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach genotoksyczności prowadzonych w warunkach *in vitro* stwierdzono, że padeliporfin wykazuje słaby potencjał do indukowania działania klastogennego podczas naświetlania promieniowaniem ultrafioletowym (UV); zjawisko to koreluje z mechanizmem działania (powstawania reaktywnych form tlenu).

Wykazano, że padeliporfin ma działanie cytotoksyczne w obecności promieniowania UVA (*in vitro*) i jest uznawany za substancję fototoksyczną u świnek morskich (*in vivo*).

Nie przeprowadzono badań padeliporfinu dotyczących działania rakotwórczego i szkodliwego wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat

Po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu TOOKAD po rekonstytucji w 5% roztworze glukozy, w oryginalnej fiolce, przez okres 8 godzin w temperaturze 15°C-25°C oraz 5°C ± 3°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu. Za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu, który nie został wykorzystany natychmiast, odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

TOOKAD 183 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta gumowym korkiem zabezpieczonym aluminiowym kapslem i przykrytym niebieskim plastikowym wieczkiem typu flip-off, zawierająca 183 mg padeliporfinu.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

TOOKAD 366 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta gumowym korkiem zabezpieczonym aluminiowym kapslem i przykrytym białym plastikowym wieczkiem typu flip-off, zawierająca 366 mg padeliporfinu.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór należy przygotowywać w pomieszczeniu z ograniczonym dostępem światła.

Produkt TOOKAD należy przygotować rozcieńczając proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań z:

- 20 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania produktu TOOKAD 183 mg,
- 40 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania produktu TOOKAD 366 mg.

Należy wykonywać delikatne ruchy obrotowe fiolką przez 2 minuty. Jeden mililitr przygotowanego roztworu zawiera 9,15 mg padeliporfinu. Fiolkę należy pozostawić w pozycji pionowej przez 3 minuty bez dodatkowego wstrząsania i poruszania. Ze względu na fotouczulujące właściwości produktu TOOKAD zawartość fiolki należy następnie przenieść do nieprzezroczystej strzykawki, którą należy trzymać w pozycji pionowej przez 3 minuty, aby upewnić się, że ewentualna piana opadła. W celu podania produktu leczniczego pacjentowi należy zastosować filtr iniekcyjny 0,22 µm i nieprzezroczystą rurkę infuzyjną. Następnie należy postępować ze strzykawką w sposób standardowy.

Zrekonstruowany roztwór ma ciemną barwę. Za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu, który nie został wykorzystany natychmiast, odpowiada użytkownik.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania
Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**
Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego TOOKAD do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format materiałów szkoleniowych, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program szkoleniowy ma na celu zwiększenie świadomości i dostarczenie informacji na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych określonych zidentyfikowanych ważnych zagrożeń

związanych ze stosowaniem padeliporfinu, w tym nadwrażliwości na światło, a także informacji dotyczących istniejących strategii terapeutycznych (w tym procedury VTP z podaniem produktu TOOKAD) w leczeniu danego typu raka gruczołu krokowego oraz potencjalnych korzyści, zagrożeń i niewiadomych związanych z procedurą VTP z podaniem produktu TOOKAD.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) powinien dopilnować, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy TOOKAD znajduje się w obrocie, wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy potencjalnie będą przepisywać produkt leczniczy TOOKAD, oraz pacjenci/opiekunowie, którzy będą stosować produkt leczniczy TOOKAD, mieli dostęp do wymienionych poniżej pakietów szkoleniowych lub je otrzymali:

- przewodnik informacyjny dla pacjenta;
- wytyczne dla lekarzy.

Przewodnik informacyjny dla pacjenta dotyczący produktu TOOKAD powinien zawierać następujące główne elementy:

- informacje dotyczące istniejących strategii terapeutycznych (w tym procedury VTP z podaniem produktu TOOKAD) w leczeniu danego typu raka gruczołu krokowego;
- informacje dotyczące potencjalnych korzyści, zagrożeń i niewiadomych związanych z procedurą VTP z podaniem produktu TOOKAD, takich jak niewiadome dotyczące długotrwałych korzyści związanych ze stosowaniem produktu TOOKAD, niewiadome dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa produktu TOOKAD oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wszelkich późniejszych wymaganych metod leczenia, takich jak radykalna prostatektomia;
- informacje dotyczące niepożądanych działań produktu leczniczego oraz prawdopodobieństwo ich wystąpienia, w tym: zaburzeń wzroku, nietrzymania moczu, zatrzymania moczu lub zwężenia cewki moczowej i nadwrażliwości na światło, a także zalecenie przestrzegania zasad ochrony przed światłem przez 48 godzin po wykonaniu procedury.

Wytyczne dla lekarzy dotyczące produktu TOOKAD powinny zawierać następujące główne elementy:

- opis istniejących strategii terapeutycznych (w tym procedury VTP z podaniem produktu TOOKAD) w leczeniu danego typu raka gruczołu krokowego oraz potencjalnych korzyści, zagrożeń i niewiadomych związanych z procedurą VTP z podaniem produktu TOOKAD:
 - informacja, że dane z obserwacji dłuższej niż dwa lata po wykonaniu procedury TOOKAD-VTP są ograniczone i z tego względu dane dotyczące długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa procedury TOOKAD-VTP są obecnie niedostępne,
 - informacja, że brakuje obecnie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wszelkich późniejszych wymaganych metod leczenia, takich jak radykalna prostatektomia;
- opis przebiegu procedury VTP, w tym zalecenie przestrzegania zasad ochrony pacjenta przed światłem przez 48 godzin po wykonaniu procedury, z powodu fotouczulającego działania produktu TOOKAD, oraz zalecenie przekazania pacjentowi kopii ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania produktu leczniczego TOOKAD przed wykonaniem procedury VTP;
- wyjaśnienie jakich działań niepożądanych może się spodziewać pacjent, a także jakie jest prawdopodobieństwo ich wystąpienia;
- omówienie procedury, jak również istotnych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu TOOKAD za pomocą prostych wykresów zamieszczonych w przewodniku informacyjnym dla pacjenta.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dalszej oceny długotrwałej skuteczności produktu TOOKAD oraz jego wpływu na progresję choroby, w tym potencjalnego wpływu na skuteczność późniejszej terapii radykalnej u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka, jak również w celu dokładniejszego scharakteryzowania długotrwałego bezpieczeństwa stosowania produktu TOOKAD, podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien przedłożyć wyniki randomizowanego badania fazy III z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego w porównaniu z grupą poddaną czynnemu nadzorowi (7-letnie badanie kontrolne obejmujące bardziej szczegółowe badanie z użyciem biopsji) (PCM301 FU5).</p>	<p>Przedłożenie końcowych wyników badania: 31/12/2020</p>
<p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dalszej oceny długotrwałej skuteczności produktu TOOKAD oraz jego wpływu na progresję choroby, w tym potencjalnego wpływu na skuteczność późniejszej terapii radykalnej u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka (z wyłączeniem grypy bardzo niskiego ryzyka), jak również w celu dokładniejszego scharakteryzowania długotrwałego bezpieczeństwa stosowania produktu TOOKAD, podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien przeprowadzić długoterminowe obserwacyjne badania kohortowe z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym jednostronnie występującym rakiem gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka leczonych procedurą TOOKAD-VTP (CLIN1501 PCM401), a następnie przedłożyć jego wyniki.</p>	<p>Przedłożenie końcowych wyników badania: 31/12/2025</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOOKAD 183 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Padeliporfin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 183 mg padeliporfinu (w postaci soli dipotasowej).
Jeden ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 9,15 mg padeliporfinu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: Mannitol

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1228/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOOKAD 183 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Padeliporfin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 183 mg padeliporfinu (w postaci soli dipotasowej).
Jeden ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 9,15 mg padeliporfinu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: Mannitol

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1228/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOOKAD 366 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Padeliporfin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 366 mg padeliporfinu (w postaci soli dipotasowej).
Jeden ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 9,15 mg padeliporfinu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: Mannitol

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1228/002

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod kreskowy 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TOOKAD 366 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Padeliporfin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 366 mg padeliporfinu (w postaci soli dipotasowej).
Jeden ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 9,15 mg padeliporfinu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: Mannitol

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1228/002

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

TOOKAD 183 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
TOOKAD 366 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Padeliporfin

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek TOOKAD i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TOOKAD
3. Jak stosować lek TOOKAD
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TOOKAD
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek TOOKAD i w jakim celu się go stosuje

TOOKAD jest lekiem zawierającym padeliporfin (w postaci soli dipotasowej). Jest on stosowany w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym miejscowo rakiem gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka, których rak występuje tylko w jednym płacie i którzy leczeni są za pomocą procedury o nazwie naczyniowa terapia fotodynamiczna (ang. Vascular-Targeted Photodynamic, VTP). Leczenie jest podawane w znieczuleniu ogólnym (po podaniu leków nasennych, które zapobiegają odczuwaniu bólu i dyskomfortu).

Puste w środku igły używane są do wprowadzenia włókien we właściwe miejsce wewnątrz gruczołu krokowego. Po podaniu leku TOOKAD jest on aktywowany światłem laserowym naświetlającym włókno, które kieruje światło na tkankę nowotworową. Aktywowany lek powoduje śmierć komórek nowotworowych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TOOKAD

Kiedy nie stosować leku TOOKAD:

- jeśli pacjent ma uczulenie na padeliporfin lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjenta poddano procedurze mającej na celu leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, np. przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP);
- jeśli pacjent otrzymuje obecnie lub otrzymywał w przeszłości jakiegokolwiek leczenie raka gruczołu krokowego;
- jeśli u pacjenta rozpoznano chorobę wątroby o nazwie cholestaza;
- jeśli u pacjenta występuje obecnie zaostrzenie nieswoistego zapalenia odbytnicy;

- jeśli u pacjenta nie można zastosować znieczulenia ogólnego lub inwazyjnej procedury medycznej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek **TOOKAD** powinien być stosowany wyłącznie przez fachowy personel wykwalifikowany w zakresie stosowania terapii VTP.

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli:

- u pacjenta występuje podrażnienie skóry lub zaburzenia widzenia bądź podrażnienie oczu po wykonaniu procedury VTP;
- pacjent ma trudności z osiągnięciem lub utrzymaniem wzwołu;
- pacjent odczuwa nietypowy ból po wykonaniu procedury VTP;
- u pacjenta stwierdzono zwężenie cewki moczowej lub problemy z przepływem moczu w wywiadzie;
- u pacjenta występuje mimowolne oddawanie moczu po wykonaniu procedury VTP;
- u pacjenta występowało w przeszłości czynne nieswoiste zapalenie jelit lub jakiegokolwiek stan chorobowy, który może zwiększać ryzyko powstania nieprawidłowego połączenia między odbytnicą a cewką moczową (przetoka odbytniczo-cewkowa);
- u pacjenta stwierdza się nieprawidłowe krzepnięcie krwi;
- u pacjenta występuje osłabiona czynność nerek lub pacjent stosuje dietę ograniczającą spożycie potasu.

Do dnia dzisiejszego uzyskano ograniczone informacje na temat ponad 2-letniego okresu obserwacji po zastosowaniu procedury VTP i z tego względu obecnie nie są dostępne dane umożliwiające sprawdzenie, czy korzyści związane z terapią **TOOKAD-VTP** są długotrwałe.

Jeśli pacjent wymaga dalszego leczenia, obecnie dostępne są ograniczone informacje na temat tego, czy procedura **TOOKAD-VTP** ma wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo innych metod leczenia (takich jak operacja w celu usunięcia gruczolę krokowego lub radioterapia).

Nadwrażliwość na światło

Intensywne światło może wywołać reakcje skórne i uczucie dyskomfortu w obrębie oczu, gdy lek **TOOKAD** znajduje się w krwiobiegu.

Przez 48 godzin po przeprowadzeniu zabiegu pacjent powinien unikać bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne (w tym wpadające przez okna) i wszystkie źródła jasnego światła, zarówno wewnątrz jak i na zewnątrz budynków. Należą do nich solarium, monitory komputerowe emitujące jasne światło (patrz środki ostrożności poniżej) oraz przyrządy medyczne wyposażone w źródła światła.

Kremy przeciwsłoneczne nie chronią pacjenta przed rodzajem światła (promieniowaniem podczerwonym), które może powodować problemy po wykonaniu procedury.

Jeżeli w trakcie pobytu w szpitalu pacjent odczuwa dyskomfort dotyczący skóry lub oczu, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce, aby mogli oni zmniejszyć intensywność oświetlenia i podjąć dodatkowe działania mające na celu ochronę pacjenta przed źródłami sztucznego i naturalnego światła.

Pierwsze 12 godzin po procedurze VTP

Po przeprowadzeniu procedury pacjent powinien nosić okulary ochronne i pozostawać pod nadzorem medycznym przez co najmniej 6 godzin w zaciemnionym pokoju.

Opiekujący się pacjentem fachowy personel medyczny zdecyduje, czy pacjent może opuścić szpital wieczorem w dniu podania leczenia. Możliwe, że pacjent będzie musiał pozostać na noc w szpitalu, jeśli efekty ogólnego znieczulenia nie ustąpiły całkowicie lub jeśli wymaga tego jego stan.

Pacjent musi przebywać w miejscu z ograniczonym dostępem światła, nie narażając skóry i oczu na światło dzienne. Pacjent powinien używać jedynie żarówek o maksymalnej mocy 60W (w przypadku lamp żarowych) lub 6W (w przypadku oświetlenia LED), bądź 12W (w przypadku energooszczędnych

żarówek fluorescencyjnych). Pacjent może oglądać telewizję z odległości 2 metrów, a po upływie 6 godzin od zakończenia procedury może korzystać z urządzeń elektronicznych takich jak smartfony, tablety i komputery. Jeśli pacjent musi wyjść na zewnątrz budynku w ciągu dnia, powinien założyć ochronną odzież i okulary zapewniające wysoki stopień ochrony w celu osłonięcia skóry i oczu.

12-48 godzin po procedurze VTP

Pacjent może wychodzić na zewnątrz budynku w ciągu dnia, lecz tylko wtedy gdy niebo jest zachmurzone lub jeśli pozostaje w zacienionych miejscach. Pacjent powinien nosić ciemną odzież i chronić dłonie i twarz przed działaniem promieni słonecznych.

Po upływie 48 godzin od zakończenia procedury pacjent może wznowić normalną aktywność i nie musi obawiać się ekspozycji na bezpośrednie światło słoneczne.

W badaniach klinicznych leku TOOKAD nie podawano pacjentom ze schorzeniami powodującymi nadwrażliwość na światło, takimi jak porfiria, ani pacjentom z nadwrażliwością na światło słoneczne lub fotoalergicznym zapaleniem skóry w wywiadzie. Jednakże ze względu na krótkotrwałe działanie leku TOOKAD oczekuje się, że ryzyko nasilonej fototoksyczności będzie niskie, pod warunkiem rygorystycznego przestrzegania środków ostrożności dotyczących ekspozycji na światło.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali wewnątrzgałkowo terapię anti-VEGF (leki zapobiegające powstawaniu nowych naczyń krwionośnych), może istnieć dodatkowe ryzyko nadwrażliwości oczu na światło. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwko VEGF powinni chronić szczególnie oczy przed światłem w okresie 48 godzin po podaniu wstrzyknięcia leku TOOKAD. Jednoczesne stosowanie działających układowo inhibitorów VEGF z lekiem TOOKAD nie jest zalecane.

Patrz również punkt „Lek TOOKAD a inne leki” w celu zapoznania się z informacjami na temat leków fotouczulających.

Trudności z osiągnięciem lub utrzymaniem wzroku

Wkrótce po zabiegu mogą występować trudności z osiągnięciem lub utrzymaniem wzroku i mogą utrzymywać się przez ponad 6 miesięcy.

Ryzyko uszkodzenia tkanek sąsiadujących z gruczołem krokowym

Ponieważ włókna przenoszące światło muszą zostać wprowadzone w taki sposób, aby zapewnić ekspozycję całego płata gruczołu krokowego, może wystąpić uszkodzenie tkanek poza gruczołem krokowym. Zazwyczaj dotyczy to tkanki tłuszczowej otaczającej gruczoł krokowy i nie ma istotnych konsekwencji, jednak istnieje potencjalne ryzyko uszkodzenia sąsiadujących narządów, takich jak pęcherz moczowy lub odbytnica. Na ogół można uniknąć tego powikłania starannie planując przebieg procedury, lecz w przypadku jego wystąpienia istnieje ryzyko powstania nieprawidłowego połączenia pomiędzy odbytnicą a pęcherzem moczowym lub skórą. Zdarza się to niezwykle rzadko.

Problemy związane z cewką moczową

Jeśli u pacjenta stwierdzono zwężenie cewki moczowej lub problemy z przepływem moczu w wywiadzie, zastosowane leczenie może zwiększyć ryzyko zmniejszonego przepływu moczu i zatrzymania moczu.

Nietrzymanie moczu

Obserwowano występowanie krótkotrwałego nietrzymania moczu, które może być spowodowane zakażeniem układu moczowego lub nagłym parciem na mocz w wyniku podrażnienia cewki moczowej w następstwie wykonanej procedury. Stan ten ustępuje samoistnie lub po zastosowaniu leków przeciwko zakażeniu.

Czynne nieswoiste zapalenie jelit

Jeśli u pacjenta występowało w przeszłości czynne nieswoiste zapalenie jelit lub jakikolwiek stan chorobowy, który może zwiększać ryzyko powstania nieprawidłowego połączenia między odbytnicą a

cewką moczową (przetoka odbytniczo-cewkowa), leczenie należy zastosować wyłącznie po przeprowadzeniu starannej oceny stanu pacjenta.

Zaburzenia krzepnięcia

U pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia może wystąpić nadmierne krwawienie w miejscu wkłucia igieł koniecznych do umiejscowienia włókien prowadzących światło laserowe. Może to również powodować powstawanie siniaków, obecność krwi w moczu i (lub) miejscowy ból. Nie przewiduje się, aby zaburzenia krzepnięcia miały zmniejszać skuteczność leczenia. Niemniej jednak zaleca się odstawienie leków wpływających na krzepnięcie w okresie przed i bezpośrednio po wykonaniu zabiegu VTP.

Patrz również punkt „Lek TOOKAD a inne leki” w celu zapoznania się z informacjami na temat działania leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekocytowych.

Dieta ograniczająca spożycie potasu

Ten lek zawiera potas. Zazwyczaj dawka leku TOOKAD zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu, czyli zasadniczo nie zawiera potasu. Jednak pacjenci o masie ciała powyżej 115 kg otrzymają więcej niż 1 mmol potasu. Należy to uwzględnić w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub pacjentów stosujących dietę ograniczającą spożycie potasu, u których wzrost stężenia potasu w surowicy może zostać uznany za szkodliwy.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek TOOKAD a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty. Niektóre produkty lecznicze (zwłaszcza leki o właściwościach fotouczulających lub wpływające na krzepnięcie krwi) mogą wchodzić w interakcje z lekiem TOOKAD i należy zakończyć ich stosowanie przed podaniem leku TOOKAD. Ponadto konieczne może być odstawienie określonych leków na okres kilku dni po wykonaniu procedury VTP. Lekarz doradzi pacjentowi, jakie zastępcze leki można zastosować w stosownych przypadkach i kiedy można wznowić przyjmowanie tych leków po zakończeniu procedury VTP.-

Lekarz może zalecić tymczasowe odstawienie następujących rodzajów leków:

Leki o potencjalnym działaniu fotouczulającym:

- określone antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń (tetracykliny, sulfonamidy, chinolony),
- określone leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych (pochodne fenotiazyny),
- określone leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 (hipoglikemizujące sulfonamidy),
- określone leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, obrzęku, niewydolności serca lub niewydolności nerek (diuretyki tiazydowe),
- lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych (gryzeofulwina),
- lek stosowany w leczeniu arytmii serca (amiodaron).

Leki te należy odstawić co najmniej 10 dni przed procedurą wymagającą podania leku TOOKAD i na okres co najmniej 3 dni po wykonaniu zabiegu, bądź należy je zastąpić innymi lekami niewykazującymi właściwości fotouczulających. Jeżeli nie jest możliwe odstawienie fotouczulającego leku (takiego jak amiodaron), może wystąpić zwiększona nadwrażliwość na światło i konieczna może być ochrona pacjenta przed bezpośrednim działaniem światła przez dłuższy okres.

Leki przeciwkrzepliwe (leki zmniejszające krzepliwość krwi)

Stosowanie tych leków (np. acenokumarolu, warfaryny) należy przerwać co najmniej 10 dni przed procedurą VTP z zastosowaniem leku TOOKAD.

Leki przeciwplatekcyjne (leki zmniejszające agregację (zlepianie się) płytek krwi i zmniejszające krzepliwość)

Stosowanie tych leków (np. kwasu acetylosalicylowego) należy przerwać co najmniej 10 dni przed procedurą VTP z zastosowaniem leku TOOKAD i wznowić dopiero po 3 dniach od zakończenia zabiegu.

Inne leki, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem TOOKAD

W dniu podania leku TOOKAD i przez co najmniej 24 godziny po jego podaniu nie należy stosować leków takich jak repaglinid, atorwastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rosuwastatyna, symwastatyna, bozentan, gliburyd.

Antykoncepcja

Pacjent lub jego partnerka bądź oboje powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną w celu zapobiegnięcia ciąży w okresie 90 dni po przeprowadzeniu procedury VTP. Należy zapytać lekarza, jakie metody zapobiegania ciąży należy stosować i przez jaki okres. Jeżeli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę w okresie trzech miesięcy po zastosowaniu leczenia u jej partnera, wówczas należy bezzwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Lek TOOKAD nie jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek TOOKAD nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak procedura obejmuje wprowadzenie do znieczulenia ogólnego, nie należy wykonywać skomplikowanych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn, w ciągu 24 godzin po zastosowaniu znieczulenia ogólnego.

3. Jak stosować lek TOOKAD

Lek TOOKAD jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych. Powinien on być stosowany wyłącznie przez fachowy personel wykwalifikowany w zakresie stosowania terapii VTP.

Dawka

Zalecana dawka leku TOOKAD to jedna pojedyncza dawka wynosząca 3,66 mg/kg masy ciała, podana we wstrzyknięciu do żyły. Wstrzyknięcie trwa 10 minut.

Instrukcja dla fachowego personelu medycznego dotycząca rekonstytucji leku TOOKAD przed podaniem wstrzyknięcia, patrz punkt „Rekonstytucja produktu TOOKAD, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań”.

Leczeniu należy poddać tylko ten płat gruczołu krokowego, w którym występuje rak. Nie zaleca się wykonywania dodatkowych procedur VTP w obrębie gruczołu krokowego.

Procedura VTP

W dniu poprzedzającym procedurę VTP i na początku procedury jest wykonywany zabieg oczyszczenia odbytnicy. Lekarz może przepisać pacjentowi antybiotyki, aby zapobiec zakażeniu oraz leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne (leki zapobiegające problemom z oddawaniem moczu). Pacjent otrzyma ogólne znieczulenie, które go uspi przed rozpoczęciem procedury VTP. Za pomocą pustych w środku igieł do gruczołu krokowego zostają wprowadzone włókna przenoszące światło laserowe. Lek TOOKAD jest natychmiast aktywowany po wstrzyknięciu poprzez naświetlenie go przez włókna światłem pochodzącym z podłączonego urządzenia laserowego.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Ponadto wkłucie igieł w gruczoł krokowy i wprowadzenie cewnika do pęcherza moczowego w celu przeprowadzenia tej procedury może być związane z dodatkowymi działaniami niepożądanymi.

Podczas stosowania leku TOOKAD i procedury VTP mogą wystąpić potencjalne działania niepożądane.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej.

- Zatrzymanie moczu (niemożność oddania moczu). W ciągu kilku dni po przeprowadzeniu procedury VTP niektórzy pacjenci mogą mieć trudności z oddawaniem moczu (słaby strumień moczu z powodu zwężenia cewki moczowej) lub nie być w stanie oddawać mocz. Może to wymagać wprowadzenia cewnika przez prącie do pęcherza moczowego i pozostawienie go w tym miejscu przez kilka dni lub tygodni, aby umożliwić odprowadzanie moczu.
- Po wykonaniu procedury może wystąpić gorączka, ból i obrzęk zoperowanego miejsca. Mogą to być objawy zakażenia układu moczowego, gruczołu krokowego lub układu rozrodczego. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem, gdyż konieczne może być wykonanie dokładniejszych analiz krwi lub moczu oraz podanie antybiotyków. Takie zakażenia zazwyczaj łatwo poddają się leczeniu.

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych, mogą wystąpić inne działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- problemy lub dolegliwości bólowe związane z oddawaniem moczu (w tym ból lub dyskomfort podczas oddawania moczu, ból pęcherza moczowego, nagła potrzeba oddania moczu lub częste oddawanie moczu lub oddawanie moczu w nocy, mimowolne oddawanie moczu),
- problemy seksualne (w tym trudności z osiągnięciem lub utrzymaniem wzwodu, brak wytrysku, utrata pożądania seksualnego lub ból w trakcie stosunku płciowego),
- krew w moczu (krwiomocz),
- uraz kroczu, w tym powstawanie siniaków pod skórą, powstawanie siniaków w miejscu wkłucia igły w gruczoł krokowy, ból i tkliwość uciskowa,
- ból i dyskomfort w obrębie narządów płciowych (zapalenie jąder lub najądrza, ból spowodowany zapaleniem lub zwłóknieniem gruczołu krokowego).

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- uczucie dyskomfortu w okolicy odbytu (dyskomfort wokół i wewnątrz odbytu), guzki krwawnicze odbytu (hemoroidy), ból odbytu,
- problemy z jelitami (w tym biegunka lub sporadyczne nietrzymanie kału),
- uogólnione dolegliwości bólowe i ból mięśniowo-szkieletowy (ból mięśni lub kości, ból kończyn, ból pleców lub krwawienie do stawów),
- hematospermia (obecność krwi w ejakulacie),
- wysokie ciśnienie krwi,
- wzrost stężenia lipidów i dehydrogenazy mleczanowej we krwi, wzrost liczby białych krwinek, wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej, spadek stężenia potasu, wzrost stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA),
- reakcje skórne, rumień (zaczerwienienie), wysypka, suchość, świąd, przebarwienia skóry,
- nieprawidłowe wyniki badań krzepliwości krwi,
- dyskomfort w jamie brzusznej,
- uczucie zmęczenia (męczliwość),

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- zawroty głowy, upadki,
- ból głowy,
- zaburzenia czucia, mrowienie (uczucie, jakby na skórze lub pod skórą chodziły mrówki),
- podrażnienie oczu, fotofobia (nietolerancja światła),

- duszność wysiłkowa (nadmierna utrata tchu w trakcie lub po wysiłku fizycznym),
- zaburzenia nastroju,
- zmniejszenie masy ciała,

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek TOOKAD

Lek nie jest przechowywany przez pacjenta. Ten lek jest przechowywany pod nadzorem specjalisty.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TOOKAD

- Substancją czynną leku jest padeliporfin.
Każda fiołka produktu TOOKAD 183 mg zawiera 183 mg padeliporfinu (w postaci soli dipotasowej).
Każda fiołka produktu TOOKAD 366 mg zawiera 366 mg padeliporfinu (w postaci soli dipotasowej).
Jeden ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 9,15 mg padeliporfinu.
- Pozostały składnik to mannitol.

Jak wygląda lek TOOKAD i co zawiera opakowanie

Lek TOOKAD jest proszkiem o ciemnej barwie.

Każde opakowanie leku TOOKAD 183 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera fiołkę ze szkła oranżowego z niebieską nakrętką.

Każde opakowanie leku TOOKAD 366 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera fiołkę ze szkła oranżowego z białą nakrętką.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Rekonstytucja produktu TOOKAD, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Roztwór należy przygotować w pomieszczeniu z ograniczonym dostępem światła ze względu na fotouczulające właściwości leku.

1. Roztwór należy zrekonstruować dodając:
 - w przypadku produktu TOOKAD 183 mg: **20 ml** 5% roztworu glukozy do fiolki zawierającej proszek;
 - w przypadku produktu TOOKAD 366 mg: **40 ml** 5% roztworu glukozy do fiolki zawierającej proszek.
2. Należy wykonywać delikatne ruchy obrotowe fiolką przez 2 minuty. Końcowe stężenie roztworu wynosi 9,15 mg/ml.
3. Fiolkę należy pozostawić w pozycji pionowej przez 3 minuty bez dodatkowego wstrząsania i poruszania.
4. Zawartość fiolki należy przenieść do nieprzezroczystej strzykawki.
5. Nieprzezroczystą strzykawkę należy pozostawić w pozycji pionowej przez 3 minuty, aby upewnić się, że ewentualna piana opadła.
6. Na strzykawce umieścić filtr iniekcyjny 0,22 µm.
7. Podłączyć do filtra nieprzezroczystą rurkę infuzyjną.

Zrekonstruowany roztwór do infuzji ma ciemną barwę.

Naświetlanie w celu fotoaktywacji produktu TOOKAD

Produkt TOOKAD jest aktywowany miejscowo natychmiast po wstrzyknięciu przez światło laserowe o długości fali 753 nm, dostarczane za pośrednictwem podawanych śródmięszowo włókien optycznych pochodzących z urządzenia laserowego o mocy 150 mW/cm włókna, dostarczającego energię 200 J/cm przez 22 minuty i 15 sekund.

Umiejscowienie włókien optycznych należy zaplanować na początku procedury przy użyciu oprogramowania do kontroli leczenia. W trakcie procedury włókna optyczne są wybierane i dostarczane przekroczeniowo do gruczołu krokowego pod kontrolą USG w celu uzyskania wskaźnika gęstości światła (ang. Light Density Index, LDI) ≥ 1 w tkance docelowej.

Warunki przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu TOOKAD po rekonstytucji w 5% roztworze glukozy, w oryginalnej fiołce, przez okres 8 godzin w temperaturze 15°C-25°C oraz 5°C ± 3°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu. Za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu, który nie został wykorzystany natychmiast, odpowiada użytkownik.