

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

TOOKAD 183 mg pó para solução injetável

TOOKAD 366 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TOOKAD 183 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 183 mg de padeliporfina (como sal dipotássico).

TOOKAD 366 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 366 mg de padeliporfina (como sal dipotássico).

1 ml de solução reconstituída contém 9,15 mg de padeliporfina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável. O pó é um liofilizado escuro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TOOKAD é indicado em monoterapia para doentes adultos com adenocarcinoma da próstata unilateral, de baixo risco e não tratado anteriormente, com uma esperança de vida ≥ 10 anos e:

- estágio clínico T1c ou T2a,
- pontuação de Gleason ≤ 6 , com base em estratégias de biopsia de alta resolução,
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- 3 fragmentos positivos com um comprimento máximo da secção contendo cancro de 5 mm em qualquer fragmento ou 1-2 fragmentos positivos para o cancro com ≥ 50 % de fragmento envolvido ou uma densidade de PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Posologia e modo de administração

TOOKAD está restringido a utilização exclusiva em meio hospitalar. Só deve ser utilizado por pessoal com formação no procedimento de terapia fotodinâmica vascular dirigida (VTP).

Posologia

A posologia recomendada de TOOKAD é uma dose única de 3,66 mg/kg de padeliporfina.

TOOKAD é administrado como parte da VTP focal. O procedimento de VTP é efetuado sob anestesia geral após preparação retal. Poderão ser prescritos profilaticamente antibióticos e bloqueadores alfa de acordo com o critério do médico.

Não é recomendado o retratamento do mesmo lobo nem o tratamento sequencial do lobo contralateral da próstata (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática. Prevê-se que a exposição à padeliporfina seja aumentada e/ou prolongada em doentes com insuficiência hepática. Não é possível fornecer uma recomendação posológica específica. TOOKAD deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática grave.

TOOKAD é contraindicado em doentes diagnosticados com colestase (ver secção 4.3).

Compromisso renal

A excreção renal de TOOKAD é mínima, pelo que não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal.

Este medicamento contém potássio. Isto deve ser tido em consideração (ver secção 4.4).

Idosos

Não é necessário um ajuste específico da posologia nesta população (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de TOOKAD na população pediátrica no tratamento de cancro da próstata localizado de baixo risco.

Modo de administração

TOOKAD destina-se a administração por via intravenosa. Para instruções acerca da reconstituição de TOOKAD antes da administração, ver secção 6.6.

Iluminação para fotoativação de TOOKAD

A solução é administrada através de injeção intravenosa durante 10 minutos. Em seguida, a próstata é iluminada imediatamente durante 22 minutos e 15 segundos com luz laser de 753 nm administrada através de fibras óticas intersticiais a partir de um dispositivo laser com uma potência de 150 mW/cm de fibra, fornecendo uma energia de 200 J/cm.

O planeamento do posicionamento das fibras óticas deve ser efetuado no início do procedimento utilizando o software de orientação do tratamento. Durante o procedimento, o número e o comprimento das fibras óticas são selecionados com base na forma e no tamanho da próstata, e as fibras óticas são posicionadas por via transperineal na glândula prostática sob orientação ecográfica para alcançar um Índice de Densidade Luminosa (IDL) ≥ 1 no tecido-alvo. O tratamento não deve ser efetuado em doentes quando não for possível alcançar um IDL ≥ 1 (ver secção 5.1).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Qualquer intervenção prostática anterior em que o esfíncter urinário interno possa ter sido danificado, incluindo ressecção transuretral da próstata (RTUP) para hipertrofia benigna da próstata.

Tratamento atual ou anterior para o cancro da próstata.

Doentes diagnosticados com colestase.

Exacerbação atual de doença inflamatória intestinal retal (ver secção 4.4).

Qualquer situação clínica que impeça a administração de um anestésico geral ou procedimentos invasivos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Localização do tumor

Antes do tratamento, o tumor tem de ser localizado com exatidão e confirmado como unilateral utilizando estratégias de biopsia de alta resolução baseadas na melhor prática atual, nomeadamente estratégias à base de RM multiparamétrica ou procedimentos de biopsia baseados em modelos.

O tratamento simultâneo de ambos os lobos prostáticos foi associado a um resultado inferior em ensaios clínicos e não deve ser efetuado.

O número de doentes submetidos a retratamento do lobo ipsilateral ou tratamento sequencial do lobo contralateral foi insuficiente para determinar a eficácia e a segurança de um segundo procedimento de VTP com TOOKAD.

Seguimento após VTP com TOOKAD

Os dados de biopsias realizadas há mais de 2 anos após o tratamento com TOOKAD são limitados, pelo que a eficácia a longo prazo não foi determinada. Foi detetado tumor residual em biopsia de seguimento do lobo tratado após 12 e 24 meses, geralmente fora do volume tratado, mas por vezes dentro da área de necrose.

Os dados relativos aos resultados a longo prazo e às potenciais consequências da cicatrização local pós-TOOKAD em caso de progressão da doença são limitados.

Atualmente, a VTP com TOOKAD demonstrou atrasar a necessidade de terapia radical e a sua toxicidade associada. Será necessário um seguimento mais prolongado para determinar se a VTP com TOOKAD será curativa numa parte dos doentes.

Após VTP com TOOKAD, os doentes devem ser submetidos a exame de toque retal (ETR) e a monitorização do PSA sérico, incluindo uma avaliação da dinâmica do PSA (tempo de duplicação do PSA e velocidade do PSA). O PSA deve ser analisado a cada 3 meses durante os primeiros 2 anos após a VTP e, de aí em diante, a cada 6 meses para avaliar a dinâmica do PSA [tempo de duplicação (TD) do PSA, velocidade do PSA]. Recomenda-se a realização do exame de toque retal (ETR) pelo menos uma vez por ano ou mais frequentemente se clinicamente justificado. Recomenda-se a realização de biopsia de rotina 2-4 anos e 7 anos após a VTP, com biopsias adicionais baseadas na avaliação clínica/do PSA. Poderá utilizar-se RMmp para melhorar a tomada de decisão, mas não, por agora, para substituir a biopsia. Em caso de biopsias positivas, os doentes que excedam o limiar para baixo risco de doença (ou seja, com PG >6, >3 fragmentos positivos ou um qualquer fragmento com comprimento da porção cancerígena > 5 mm) devem receber uma recomendação de tratamento para terapia radical.

Terapia radical após procedimento de VTP

A segurança e a eficácia da terapia radical subsequente (cirurgia ou radioterapia) são incertas. A informação disponível relativa à segurança e à eficácia da prostatectomia radical após VTP com TOOKAD é limitada. Em pequenas séries cirúrgicas, houve notificações de tumores T3, margens positivas e impotência. Nos 24 meses do estudo pivô europeu de fase III, nenhum doente foi submetido a radioterapia radical após VTP com TOOKAD.

Fotossensibilidade

Há um risco de fotossensibilidade cutânea e ocular com a exposição à luz após VTP com TOOKAD.

É importante que todos os doentes sigam as precauções seguintes relativas à luz durante 48 horas após o procedimento, para minimizar o risco de danos na pele e nos olhos.

Os doentes devem evitar a exposição à luz solar direta (incluindo através de janelas) e todas as fontes de luz brilhante, dentro de casa e no exterior. Isto inclui solários, ecrãs brilhantes de monitores de computadores e luzes para exames médicos, tais como oftalmoscópios, otoscópios e equipamento de endoscopia, durante 48 horas após o procedimento de VTP.

Os cremes protetores solares não protegem contra a luz infravermelha próxima, pelo que não proporcionam proteção adequada.

Caso o doente refira desconforto na pele ou nos olhos durante a hospitalização, é necessário reduzir o nível de iluminação e ter cuidado adicional para proteger o doente da luz artificial e natural.

Primeiras 12 horas após o procedimento de VTP

O doente deve usar óculos de proteção e ser mantido sob vigilância médica durante pelo menos 6 horas num quarto a meia-luz.

O doente poderá ter alta na noite do mesmo dia, de acordo com o critério do médico.

O doente tem de permanecer num ambiente a meia-luz sem qualquer exposição direta da pele e dos olhos à luz do dia. O doente só pode utilizar lâmpadas incandescentes com uma potência máxima de 60 watts ou equivalente (ou seja, 6 watts para luzes LED, 12 watts para luzes fluorescentes de baixo consumo).

O doente pode ver televisão a uma distância de 2 metros e, a partir das 6 horas, poderá utilizar dispositivos eletrónicos como *smartphones*, *tablets* e computadores. Se o doente tiver de sair para o exterior durante o dia, deve usar roupas de proteção e óculos de elevada proteção para proteger a sua pele e os seus olhos.

12-48 horas após o procedimento de VTP

O doente pode sair para o exterior durante o dia, mas apenas em áreas de sombra ou quando o céu estiver nublado. Deve usar roupas escuras e ter cuidado ao expor as mãos e à face ao sol.

O doente pode regressar à atividade normal e tolerar a luz solar direta 48 horas após o procedimento.

Nenhum doente com dermatite fotossensível, doenças cutâneas como porfíria ou antecedentes de sensibilidade à luz solar recebeu TOOKAD em estudos clínicos. No entanto, a curta duração de ação de TOOKAD faz prever um baixo risco de fototoxicidade aumentada, desde que os doentes sigam rigorosamente as precauções contra a exposição à luz.

Poderá existir um risco adicional de fotossensibilidade ocular em doentes que receberam terapia intraocular anti-VEGF. Os doentes que receberam terapia anti-VEGF anterior devem tomar especial cuidado para proteger os olhos da luz durante 48 horas após a injeção de TOOKAD. O uso concomitante de inibidores sistémicos do VEGF não é recomendado com TOOKAD.

Ver as interações com medicamentos fotossensibilizantes na secção 4.5.

Disfunção erétil

Pode ocorrer disfunção erétil, mesmo que seja evitada a prostatectomia radical.

É possível algum grau de disfunção erétil pouco tempo após o procedimento, que poderá durar mais de 6 meses (ver secção 4.8).

Necrose extraprostática

Poderá verificar-se necrose extraprostática na gordura periprostática não associada a sintomas clínicos.

Ocorreu necrose extraprostática excessiva como resultado da calibração incorreta do laser ou do posicionamento incorreto das fibras óticas (ver secção 4.8). Consequentemente, existe um potencial risco de danos nas estruturas adjacentes, tais como a bexiga e/ou o reto, e de desenvolvimento de uma fístula retouretral ou externa. Ocorreu uma fístula urinária num caso devido a posicionamento incorreto das fibras.

O equipamento deve ser cuidadosamente calibrado e deve ser utilizado o software de orientação do tratamento para reduzir o risco de necrose extraprostática clinicamente significativa.

Retenção urinária/estenose uretral

Os doentes com antecedentes de estenose uretral ou com problemas do fluxo urinário podem ter um risco acrescido de fluxo fraco ou retenção urinária após o procedimento de VTP com TOOKAD. A retenção urinária imediatamente após o procedimento foi atribuída a edema prostático transitório e, geralmente, apenas foi necessário recateterismo a curto prazo.

O fluxo urinário fraco devido a estenose uretral desenvolveu-se alguns meses após o procedimento. Nalguns casos, a localização bulbar sugeriu que a estenose era causada pelo cateterismo urinário. Noutros casos, a estenose uretral poderá ter sido uma consequência tardia da necrose induzida pela VTP com TOOKAD.

Embora tenham sido excluídos dos ensaios clínicos, há um potencial risco de estenose aumentada após o procedimento de VTP com TOOKAD em doentes com estenose preexistente (ver secção 4.8).

Incontinência urinária

O risco de danos no esfíncter pode ser minimizado através de um planeamento cuidadoso do posicionamento das fibras utilizando o software de orientação do tratamento. Foi observada incontinência urinária grave de longa duração num doente que foi submetido a uma prostatectomia transuretral (RTUP) anterior. Este acontecimento não foi considerado relacionado com um procedimento deficiente, mas antes com danos preexistentes no esfíncter uretral interno causados pela RTUP. O procedimento de VTP com TOOKAD é contra-indicado em doentes com qualquer intervenção prostática anterior em que o esfíncter urinário interno possa ter sido danificado, incluindo ressecção transuretral da próstata (RTUP) para hipertrofia benigna da próstata (ver secção 4.3).

Doença inflamatória intestinal

A VTP com TOOKAD só deve ser administrada, após avaliação clínica cuidadosa, a doentes com antecedentes de doença inflamatória intestinal retal ativa ou com qualquer situação que possa aumentar o risco de formação de fístulas retouretrais (ver secção 4.3).

Utilização em doentes com coagulação alterada

Os doentes com coagulação anormal podem desenvolver hemorragias excessivas devido à inserção das agulhas necessárias para posicionar as fibras óticas. Isto poderá também causar equimoses, hematúria e/ou dor local. Não se espera que um atraso da coagulação reduza a eficácia do tratamento VTP com TOOKAD; contudo, recomenda-se a interrupção dos medicamentos que afetem a coagulação antes e no período imediato após o procedimento de VTP (ver secção 4.5).

Utilização em doentes sob dieta com controlo do potássio

Este medicamento contém potássio e, em geral, a dose (3,66 mg/kg) será inferior a 1 mmol (39 mg), pelo que é basicamente «isento de potássio». No entanto, este valor será ultrapassado em doentes com mais de 115 kg. Isto deve ser tido em consideração em doentes com função renal reduzida ou em doentes sob dieta com controlo do potássio, nos quais um aumento do potássio sérico seria considerado nocivo (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Transportadores OATP1B1 e OATP1B3

Os estudos *in vitro* preveem que é improvável que TOOKAD em concentrações terapêuticas iniba as enzimas do citocromo P450, mas que poderá inibir os transportadores OATP1B1 e OATP1B3 (ver secção 5.2).

A magnitude da interação não foi investigada clinicamente, mas não é possível excluir um aumento transitório da concentração plasmática de substratos dos OATP1B1 e OATP1B3 coadministrados. A utilização de medicamentos que são substratos do OATP1B1 ou OATP1B3 (repaglinida, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina, bosentano, glibenclamida), para os quais foram observados acontecimentos adversos graves dependentes da concentração, deve ser evitada no dia da

perfusão de TOOKAD e durante pelo menos 24 horas após a administração. A coadministração deve ser efetuada com precaução e é recomendada uma monitorização apertada.

Fotossensibilizadores

Os medicamentos que têm potenciais efeitos fotossensibilizadores [tais como tetraciclina, sulfonamidas, quinolonas, fenotiazinas, agentes hipoglicemiantes (sulfonilureias), diuréticos tiazídicos, griseofulvina ou amiodarona] devem ser interrompidos pelo menos 10 dias antes do procedimento com TOOKAD e durante pelo menos 3 dias após o procedimento, ou substituídos por outros tratamentos sem propriedades fotossensibilizadoras. Se não for possível interromper um medicamento fotossensibilizador (como a amiodarona), o doente deve ser informado de que poderá ocorrer sensibilidade aumentada à luz solar e de que poderá ser necessário proteger-se da exposição à luz solar direta durante um período mais prolongado (ver secção 4.2).

Anticoagulantes e agentes antiplaquetários

Os medicamentos anticoagulantes e os que reduzem a agregação plaquetária (p. ex. ácido acetilsalicílico) devem ser interrompidos pelo menos 10 dias antes do procedimento com TOOKAD. Os medicamentos que previnem ou reduzem a agregação plaquetária não devem ser iniciados durante pelo menos 3 dias após o procedimento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção

Se o doente for sexualmente ativo com mulheres com potencial para engravidar, ele e/ou a sua parceira devem utilizar uma forma eficaz de contraceção para evitar engravidar durante um período de 90 dias após o procedimento de VTP.

Gravidez e amamentação

TOOKAD não é indicado para o tratamento de mulheres.

Fertilidade

A padeliporfina não foi testada relativamente à toxicidade reprodutiva e à fertilidade. Contudo, todas as fases da espermatogénese foram observadas em animais. Foi também registada uma degenerescência epitelial seminífera mínima num macho com dose elevada com vacuolização. Todas estas alterações foram consideradas casuais e provavelmente relacionadas com o procedimento de administração por via intravenosa.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TOOKAD sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos. Contudo, dado que o procedimento inclui anestesia geral, os doentes não devem efetuar tarefas complexas, tais como conduzir ou utilizar máquinas, até 24 horas após a utilização de um anestésico geral.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas nos estudos clínicos de fase II e III foram doenças urinárias e dos órgãos genitais: disúria (25,1 %), disfunção erétil (21,1 %), hematúria (19,6 %), dor/hematoma perineal (15,3 %), retenção urinária (13,3 %), urgência miccional (9,0 %), polaquiúria (7,3 %), infeção do trato urinário (5,5 %), incontinência (5,3 %) e falha na ejaculação (5,0 %).

Foram também observados acontecimentos adversos não específicos, provavelmente associados à anestesia geral: amnésia global temporária, bradicardia, arritmia sinusal, fibrilhação auricular, hipotensão, broncospasmo, inflamação faríngea, congestão do trato respiratório, náuseas, vômitos, obstipação, pirexia e hipotensão relacionada com o procedimento. Foram também notificados alguns casos de hepatotoxicidade (1,5 %), nomeadamente aumento das transaminases. Todos esses casos foram de intensidade ligeira.

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas são indicadas abaixo na Tabela 1, em função da classe de órgãos e da frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabela 1: Resumo das reações adversas consideradas relacionadas com TOOKAD e/ou o dispositivo do estudo e/ou o procedimento do estudo na análise de segurança agrupada (N = 398)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Frequentes	Infeção do trato geniturinário ¹
	Pouco frequentes	Abcesso prostático
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Diminuição da libido
		Perturbação afetiva
		Encoprese
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Cefaleia
		Tonturas
		Ciática
		Perturbação sensorial
		Formigueiro
Afeções oculares	Pouco frequentes	Irritação ocular
		Fotofobia
Vasculopatias	Frequentes	Hematoma
		Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Dispneia de esforço
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Hemorroidas
		Desconforto anorretal ²
		Dor abdominal
		Hemorragia retal ³
	Pouco frequentes	Desconforto abdominal
		Fezes anormais
		Diarreia
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatotoxicidade ⁴
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Equimoses
	Pouco frequentes	Erupção cutânea
		Eritema
		Pele seca
		Prurido
		Despigmentação cutânea
		Reação cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dor nas costas ⁵
	Pouco frequentes	Dor na virilha
		Hemorragia muscular
		Hemartrose
		Dor musculoesquelética
		Dor nos membros
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes	Retenção urinária
		Hematúria
		Disúria ⁶
		Perturbações da micção ⁷
	Frequentes	Estenose uretral
		Incontinência urinária ⁸
	Pouco frequentes	Hemorragia uretérica

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção do trato geniturinário ¹
		Hemorragia uretral
		Perturbações do trato urinário
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito frequentes	Dor perineal ⁹
		Disfunção sexual masculina ¹⁰
	Frequentes	Prostatite
		Dor genital ¹¹
		Dor prostática ¹²
		Hematospermia
	Pouco frequentes	Hemorragia genital
		Inchaço peniano ¹³
		Hemorragia prostática
		Tumefação testicular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
	Pouco frequentes	Astenia
		Dor no local de inserção do cateter
		Avaria do dispositivo laser
		Equimoses no local da perfusão
		Nódulo
		Dor
Eritema no local de aplicação		
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Coagulação anormal ¹⁴
	Pouco frequentes	Aumento da lactato desidrogenase no sangue
		Aumento dos triglicéridos no sangue
		Aumento da gama-glutamyltransferase
		Aumento do colesterol no sangue
		Aumento da creatina fosfoquinase no sangue
		Aumento do potássio no sangue
		Aumento das lipoproteínas de baixa densidade
		Aumento da contagem de neutrófilos
		PSA aumentado
		Diminuição de peso
		Aumento da contagem de leucócitos
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Lesão perineal ¹⁵
	Pouco frequentes	Repetição do procedimento cirúrgico
		Contusão
		Fuga de urina pós-procedimento
		Dor relacionada com o procedimento
		Descarga pós-procedimento
		Queda

Os seguintes termos representam um grupo de acontecimentos relacionados que descrevem uma situação clínica e não um acontecimento isolado.

¹ Infeção do trato geniturinário (infeção do trato urinário, orquite, epididimite, cistite).

² Desconforto anorretal (proctalgia, tenesmo retal).

³ Hemorragia retal (hemorragia anal).

⁴ Hepatotxicidade (alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada).

⁵ Dor nas costas (protrusão do disco intervertebral).

⁶ Disúria (dor vesical, espasmo vesical, bexiga hipertónica, espasmo uretral, dor no trato urinário).

⁷ Perturbações da micção (urgência miccional, polaquiúria, noctúria, redução do fluxo de urina, esforço urinário).

- ⁸ Incontinência urinária (incontinência de urgência, incontinência, incontinência urinária de esforço).
- ⁹ Dor perineal (dor pélvica).
- ¹⁰ Disfunção sexual masculina (disfunção erétil, falha na ejaculação, dispareunia, perturbação da ejaculação, hipospermia, ejaculação dolorosa, ejaculação retrógrada, disfunção sexual, diminuição do volume de sêmen).
- ¹¹ Dor genital (dor peniana, dor testicular, dor escrotal, orquite não infecciosa, inflamação do cordão espermático, contusão genital).
- ¹² Dor prostática (prostatismo, perturbações prostáticas, fibrose prostática).
- ¹³ Inchaço peniano (balanopostite).
- ¹⁴ Coagulação anormal (dímero D da fibrina aumentado, aPTT prolongado, INR aumentada).
- ¹⁵ Lesão perineal (hematoma pós-procedimento, necrose, hematoma perineal, hematoma pélvico).

Descrição de reações adversas selecionadas

Disfunção erétil

No estudo europeu de fase III, 60 (30,5 %) dos doentes no braço de VTP com TOOKAD sofreram disfunção erétil e 16 (8,1 %) sofreram falha na ejaculação. 53 (26,9 %) dos doentes sofreram disfunção erétil durante mais de 6 meses, incluindo 34 (17,3 %) doentes nos quais a disfunção erétil não se tinha resolvido no final do estudo. Quando a análise foi restringida aos doentes que foram submetidos a VTP unilateral, 33 (16,8 %) dos doentes sofreram disfunção erétil durante mais de 6 meses, incluindo 17 (8,6 %) doentes nos quais a disfunção erétil não se tinha resolvido no final do estudo.

Retenção urinária

No estudo europeu de fase III, 30 (15,2 %) doentes sofreram retenção urinária. O tempo mediano até ao início da retenção urinária foi de 3 dias (1-417). A duração mediana foi de 10 dias (1-344).

Infeções geniturinárias

As infeções mais frequentes são orquite, epididimite e infeções do trato urinário, incluindo cistite. No estudo europeu de fase III, 20 (10,2 %) doentes no braço de VTP com TOOKAD sofreram infeção geniturinária. Em 5 (2,5 %) doentes a infeção foi considerada grave. O tempo mediano até ao início de infeções geniturinárias foi de 22,5 dias (4-360). A duração mediana foi de 21 dias (4-197).

Incontinência urinária

No estudo europeu de fase III, 25 (12,7 %) doentes sofreram incontinência urinária (incluindo incontinência, incontinência urinária de esforço e incontinência de urgência). O tempo mediano até ao início da incontinência urinária foi de 4 dias (1-142). Em 18 doentes o acontecimento adverso resolveu-se com uma duração mediana de 63,5 dias (1-360), e o acontecimento adverso ainda estava em curso no final do estudo para 7 doentes. Apenas 1 (0,5 %) doente apresentou incontinência urinária grave (grau 3). Nenhum destes doentes necessitou de intervenção cirúrgica para a incontinência.

Lesão perineal, dor perineal e prostatite

Ocorreram lesão perineal e dor perineal em 46 (23,4 %) doentes no estudo europeu controlado de fase III. Nalguns casos, foi necessário alívio da dor para a dor perineal ou o desconforto anorretal. Um doente apresentou dor perineal de grau 3 que começou 35 semanas após o procedimento de VTP e teve a duração de cerca de 35 semanas antes de se resolver sem sequelas.

Ocorreu prostatite em 7 (3,6 %) doentes no estudo europeu controlado de fase III. Um doente apresentou prostatite de grau 3 considerada grave que se iniciou 4 dias após o procedimento de VTP e teve a duração de 31 dias antes de se resolver sem sequelas.

Estenose uretral

No estudo pivô europeu de fase III, ocorreu estenose uretral moderada ou grave em 2 (1,0 %) doentes 5 a 6 meses após o procedimento. Esta exigiu dilatação uretral (ver secção 4.4).

Reações adversas adicionais nos estudos de fase II do cancro da próstata e na autorização especial Necrose extraprostática

Ocorreram dois casos de necrose extraprostática excessiva devido à calibração incorreta do laser, sem sequelas clínicas. Ocorreu um caso de fístula uretral externa devido ao posicionamento incorreto das fibras (ver secção 4.4).

Fototoxicidade

Num doente tratado com 2 mg/kg de TOOKAD, foi notificado um caso de neuropatia ótica isquémica de grau 3, 33 dias após o procedimento de VTP. Este caso resolveu-se com um pequeno defeito no campo visual.

Abcesso prostático

Foi notificado um acontecimento adverso de abcesso prostático que foi considerado grave no estudo efetuado na América Latina, num doente submetido a procedimento de VTP unilateral. Este caso resolveu-se em três dias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A informação clínica relativa à sobredosagem envolvendo TOOKAD é limitada. Indivíduos saudáveis foram expostos a doses até 15 mg/kg de padeliporfina dipotássica (correspondente a 13,73 mg/kg de padeliporfina) sem ativação luminosa e 23 doentes foram tratados com 6 mg/kg de padeliporfina dipotássica (correspondente a 5,49 mg/kg de padeliporfina) sem problemas de segurança significativos.

No entanto, é possível um prolongamento da fotossensibilização e as precauções contra a exposição à luz devem ser mantidas durante mais 24 horas (ver secção 4.4).

Uma sobredosagem da luz laser pode aumentar o risco de necrose extraprostática indesejável (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: sensibilizadores utilizados em terapia fotodinâmica/radioterapia, código ATC: L01XD07

Mecanismo de ação

A padeliporfina é retida no sistema vascular. Quando ativada com luz laser de 753 nm de comprimento de onda, a padeliporfina desencadeia uma cascata de acontecimentos fisiopatológicos que resultam em necrose focal no espaço de alguns dias. A ativação dentro da vasculatura tumoral iluminada gera radicais de oxigénio ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2\bullet$), originando hipoxia local que induz a libertação de radicais de óxido nítrico ($\bullet\text{NO}$). Isto resulta numa vasodilatação arterial transitória que desencadeia a libertação do vasoconstritor endotelina-1. O rápido consumo dos radicais de $\bullet\text{NO}$, pelos radicais de oxigénio, leva à formação de espécies reativas de nitrogénio (ERN) (p. ex. peroxinitrito), paralelamente à constrição arterial. Além disso, pensa-se que a deformabilidade reduzida aumenta a agregabilidade dos eritrócitos e a formação de coágulos sanguíneos na interface do fornecimento arterial (artérias alimentadoras) com a microcirculação tumoral resulta na oclusão da vasculatura tumoral. Isto é reforçado pela apoptose de células endoteliais induzida pelas ERN e pelo início da necrose de células tumorais autopropagada através da peroxidação da sua membrana.

Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes com cancro da próstata localizado que receberam VTP com TOOKAD, foi observada necrose através de imagiologia por ressonância magnética (RM) no dia 7. Verificou-se uma correlação entre a energia total administrada e o volume de necrose observado no dia 7. O IDL corresponde ao quociente entre o comprimento cumulativo das extremidades das fibras iluminadas (cm) e o volume (cc) da zona-alvo a ser tratada. A zona-alvo corresponde ao lobo que contém as biopsias positivas. O seu volume é medido após delimitação da próstata utilizando o software de orientação do tratamento. Nos estudos de fase II, as condições de tratamento correspondentes a um IDL ≥ 1 foram associadas a uma taxa média de necrose da zona-alvo no dia 7 de $89\% \pm 20,75$ para o tratamento unilateral. Um IDL ≥ 1 pareceu estar associado a um maior volume de necrose na RM do dia 7 e a uma maior percentagem de doentes com biopsia negativa aos 6 meses em comparação com um IDL < 1 (ver secção 4.2).

Não se verificou uma correlação significativa entre a percentagem de necrose prostática na RM do dia 7 e a probabilidade de uma biopsia prostática negativa no seguimento.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo de fase III (PCM301)

O estudo pivô sem ocultação de fase III (PCM301), realizado em 10 países europeus, aleatorizou 413 doentes para o braço de VTP com TOOKAD ou para o braço de vigilância ativa (VA).

Os principais critérios de inclusão foram cancro da próstata de baixo risco com adenocarcinoma da próstata Gleason 3 + 3 como máximo, dois a três fragmentos positivos para cancro e um comprimento máximo da porção cancerígena de 5 mm em qualquer fragmento (pelo menos 3 mm para doentes com apenas um fragmento positivo), estágio clínico até T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, volume prostático igual ou superior a 25 cc e inferior a 70 cc.

Os principais critérios de exclusão foram qualquer tratamento prévio ou atual para o cancro da próstata, qualquer intervenção cirúrgica para hipertrofia benigna da próstata, esperança de vida inferior a 10 anos, problemas clínicos que excluem o uso de anestesia geral.

O procedimento de VTP consistiu numa injeção IV de 10 minutos de 4 mg/kg de TOOKAD seguida por 22 minutos e 15 segundos de iluminação com luz laser de 753 nm a 200 J/cm de fibra administrada utilizando fibras óticas intersticiais, inseridas por via transperineal na glândula prostática. Em caso de doença unilateral, deveria ser aplicado tratamento focal de um lobo. Em caso de doença bilateral (descoberta à entrada ou durante o seguimento), deveria ser aplicado tratamento bilateral, simultaneamente ou consecutivamente. Era permitido o retratamento dos lobos verificados positivos para o cancro no seguimento aos 12 meses.

A VA incluiu séries de medições do PSA absoluto e biopsia prostática orientada por ecografia aos 12 e 24 meses.

O estudo teve dois *endpoints* coprimários para a VTP com TOOKAD em comparação com a VA:

- A: a taxa de ausência de cancro definitivo com base na histologia aos 24 meses,
- B: a diferença na taxa de falha do tratamento associada a progressão da doença observada de cancro da próstata de risco baixo para moderado ou superior. O cancro da próstata de risco moderado/superior foi definido como qualquer um dos seguintes: >3 fragmentos definitivamente positivos para o cancro; padrão de Gleason primário ou secundário ≥ 4 ; pelo menos 1 comprimento do fragmento cancerígeno >5 mm; PSA >10 ng/ml em 3 medições consecutivas; cancro da próstata T3; metástases; morte relacionada com o cancro da próstata.

Todos os doentes tinham uma pontuação de Gleason $\leq 3 + 3$ no início do estudo.

Em cada tabela são também apresentados os resultados dos doentes que satisfaziam os critérios de indicação (doentes com cancro da próstata localizado de baixo risco unilateral, excluindo os de risco muito baixo)

A tabela 2 apresenta as características no início do estudo por braço.

Tabela 2: PCM301 – Características no início do estudo por braço para a população com intenção de tratar (ITT) e os doentes que satisfaziam os critérios de indicação

Característica	População ITT		Doentes que satisfaziam os critérios de indicação	
	Braço de VTP com TOOKAD N = 206	Braço de VA N = 207	Braço de VTP- com TOOKAD N = 80	Braço de VA N = 78
Idade (anos)				
Média (DP)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Intervalo: mín, máx	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Doentes com idade >75 anos, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Doença unilateral, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Doença bilateral, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Não aplicável	Não aplicável
Estádios clínicos				
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)
Número total de fragmentos positivos				
Média (DP)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Intervalo: mín, máx	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Volume prostático estimado (cc)				
Média (DP)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Intervalo: mín, máx	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Média (DP)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Intervalo: mín, máx	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Dos 206 indivíduos aleatorizados para VTP com TOOKAD, 10 não receberam o tratamento por vários motivos, incluindo retirada do estudo, satisfação dos critérios de exclusão, não cumprimento ou outros acontecimentos médicos.

A tabela 3 descreve os *endpoints* coprimários de eficácia em toda a glândula prostática e no lobo tratado (população ITT e doentes que satisfaziam os critérios de indicação).

Tabela 3: PCM301 – Endpoints coprimários de eficácia – Toda a glândula prostática e lobo(s) tratado(s)* – População ITT e doentes que satisfaziam os critérios de indicação

Número de indivíduos com	População ITT		Doentes que satisfaziam os critérios de indicação	
	Braço de VTP com TOOKAD N = 206	Braço de VA N = 207	Braço de VTP com TOOKAD N = 80	Braço de VA N = 78
A: Taxa de ausência de cancro definitivo com base na histologia aos 24 meses				
Biopsia negativa, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Biopsia negativa no lobo tratado*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Sem resultado de biopsia, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Indivíduos submetidos a terapia radical que levou a ausência de biopsia, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Outros motivos ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Biopsia positiva, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Biopsia positiva no lobo tratado*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Razão de risco (IC 95 %) = 3,62 (2,50; 5,26); valor p <0,001 ^b Razão de risco (IC 95 %) = 3,24 (2,41; 4,36); valor p <0,001 ^c Entre os 60 doentes que foram submetidos a terapia radical, 5 doentes efetuaram uma biopsia no mês 24 ^d Por exemplo: retirada do estudo, razão médica, recusa do indivíduo ^e Razão de risco (IC 95 %) = 4,39 (2,18; 8,83); valor p <0,001 ^f Razão de risco (IC 95 %) = 4,61 (2,60; 8,16); valor p <0,001				
B: Diferença na taxa de falha do tratamento associada a progressão da doença observada				
Número de indivíduos com progressão no mês 24, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progressão para Gleason \geq 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Número de indivíduos com progressão no lobo tratado* no mês 24, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Hazard Ratio ajustada (IC 95 %) = 0,34 (0,24; 0,46); valor p \leq 0,001 ^h Hazard Ratio ajustada (IC 95 %) = 0,31 (0,20; 0,50); valor p \leq 0,001 ⁱ Hazard Ratio ajustada (IC 95 %) = 0,17 (0,12; 0,27); valor p \leq 0,001 ^j Hazard Ratio ajustada (IC 95 %) = 0,11 (0,05; 0,25); valor p \leq 0,001				

* O(s) lobo(s) tratado(s) no braço de VA foi (foram) definido(s) como o(s) lobo(s) com doença no início do estudo.

Um objetivo secundário consistiu em determinar a diferença entre os dois braços no que respeita à taxa de terapia radical subsequente para o cancro da próstata. Dos 58 doentes que apresentaram progressão no braço de VTP com TOOKAD, apenas 11 foram submetidos a terapia radical, 18 doentes foram submetidos a um segundo procedimento de VTP e 29 não tinham recebido mais tratamentos no final do estudo. Dos 121 doentes que apresentaram progressão no braço de VA, 54 foram submetidos a terapia radical e 67 não tinham recebido nenhum tratamento ativo no final do estudo. Não foi oferecida VTP subsequente aos doentes no braço de VA. Na avaliação da tolerabilidade global no mês 24, os doentes pós-recrutamento que foram submetidos a terapia radical foram também contabilizados na pontuação dos sintomas da próstata e da função erétil.

Tabela 4: PCM301 – Número de indivíduos com tratamento radical aos 24 meses – População ITT e doentes que satisfaziam os critérios de indicação

Característica	População ITT		Doentes que satisfaziam os critérios de indicação	
	Braço de VTP com TOOKAD N = 206	Braço de VA N = 207	Braço de VTP com TOOKAD N = 80	Braço de VA N = 78
Número de indivíduos que iniciaram um tratamento radical, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Número de indivíduos que iniciaram um tratamento radical após progressão, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Efeito na morbilidade urinária (IPSS) e na função erétil (IIEF) após VTP com TOOKAD

Como mostrado na tabela 5, no estudo PCM301, a pontuação internacional de sintomas prostáticos (*International Prostate Symptoms Score*, IPSS) mostrou um aumento moderado 7 dias após o procedimento de VTP, tanto na população ITT como nos doentes que satisfaziam os critérios de indicação. Os resultados foram melhorados no mês 3 e regressaram aos valores basais no mês 6, com melhoria adicional até ao mês 24. No braço de vigilância ativa, a pontuação IPSS agravou-se ligeiramente ao longo do tempo até ao mês 24.

Tabela 5: PCM301 – Efeito na morbilidade urinária (IPSS) – População ITT e doentes que satisfaziam os critérios de indicação

	População ITT				Doentes que satisfaziam os critérios de indicação			
	Braço de VTP com TOOKAD		Braço de VA		Braço de VTP com TOOKAD		Braço de VA	
	n	Pontuação média (DP)	n	Pontuação média (DP)	n	Pontuação média (DP)	n	Pontuação média (DP)
Início do estudo	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Dia 7	180	14,8 (8,64)	Não aplicável		72	14,2 (8,89)	Não aplicável	
Mês 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Mês 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Mês 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Mês 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*As pontuações no mês 24 incluem os doentes submetidos a terapia radical

Como mostrado na tabela 6, no braço de VTP do estudo PCM301, as pontuações do domínio da função erétil do questionário de 15 perguntas «Índice Internacional de Função Erétil» (*International Index of Erectile Function*, IIEF-15) apresentaram um decréscimo acentuado 7 dias após o procedimento de VTP, seguido por uma melhoria subsequente nos meses seguintes até ao mês 24, na população ITT e nos doentes que satisfaziam os critérios de indicação.

Tabela 6: PCM301 – Efeito na função erétil (IIEF) – População ITT e doentes que satisfaziam os critérios de indicação

	População ITT				Doentes que satisfaziam os critérios de indicação			
	Braço de VTP com TOOKAD		Braço de VA		Braço de VTP com TOOKAD		Braço de VA	
	n	Pontuação média (DP)	n	Pontuação média (DP)	n	Pontuação média (DP)	n	Pontuação média (DP)
Início do estudo	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Dia 7	165	11,5 (10,96)	Não aplicável		68	10,1 (10,82)	Não aplicável	
Mês 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Mês 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Mês 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Mês 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*As pontuações no mês 24 incluem os doentes submetidos a terapia radical

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de TOOKAD foram estudadas em 42 indivíduos saudáveis do sexo masculino (sem fotoativação) e em 70 doentes com cancro da próstata localizado (após fotoativação).

Distribuição

Em indivíduos saudáveis do sexo masculino, o volume médio de distribuição variou de 0,064-0,279 l/kg, para posologias de 1,25 a 15 mg/kg de padeliporfina dipotássica, indicando distribuição para o líquido extracelular. Foi observado um volume médio de distribuição semelhante em doentes com cancro da próstata localizado tratados com 2 e 4 mg/kg de padeliporfina dipotássica (0,09-0,10 l/kg, respetivamente).

A padeliporfina dipotássica encontra-se altamente ligada às proteínas do plasma humano (99 %).

Os estudos *in vitro* indicam que é improvável que TOOKAD seja um substrato dos transportadores de captação hepática OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, gp-P, BCRP, MRP2 ou BSEP.

Biotransformação

Foi observado um metabolismo mínimo da padeliporfina em estudos de metabolismo *in vitro* em microsomas e frações S9 de fígado humano. Não foram observados metabolitos da padeliporfina nestes estudos.

Não foram realizados estudos *in vitro* ou *in vivo* com padeliporfina marcada radioativamente. Por conseguinte, não é possível excluir completamente a possibilidade de algum metabolismo *in vivo* da padeliporfina.

Os estudos *in vitro* indicam que é improvável que TOOKAD seja um inibidor das enzimas CYP450.

Os estudos *in vitro* indicam que TOOKAD não inibe os transportadores da gp-P, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP e BSEP, mas poderá inibir os transportadores OATP1B1 e OATP1B3 (ver secção 4.5).

Eliminação

A depuração da padeliporfina dipotássica em indivíduos saudáveis do sexo masculino tratados com 1,25 mg/kg a

15 mg/kg de padeliporfina dipotássica variou de 0,0245 a 0,088 l/h/kg. Com base na análise de farmacocinética populacional (FC_{pop}), a semivida estimada é de 1,19 h ± 0,08 com 4 mg/kg de padeliporfina dipotássica. Foi observado um intervalo de depuração média semelhante em doentes com cancro da próstata localizado tratados com 4 mg/kg e 2 mg/kg de padeliporfina dipotássica (0,04-0,06 l/h/kg, respetivamente). A excreção urinária de padeliporfina em indivíduos saudáveis foi muito

baixa (<0,2 % da dose). Tendo em consideração a sua massa molecular e a excreção urinária muito baixa da molécula, a eliminação fecal é a via de eliminação mais provável em seres humanos.

População idosa

Muito poucos doentes com idades superiores a 75 anos foram recrutados nos estudos em que foram efetuadas medições farmacocinéticas, pelo que não se sabe se existe uma diferença nestes doentes mais velhos em comparação com doentes com menos de 75 anos de idade (ver secções 4.2 e 5.1).

Linearidade/não linearidade

Foi demonstrado em indivíduos saudáveis do sexo masculino que a $C_{\text{máx}}$ era linear de 1,25 mg/kg a 15 mg/kg de padeliporfina dipotássica, cobrindo o intervalo terapêutico.

Efeitos de covariáveis nas propriedades farmacocinéticas

Os efeitos da idade, do peso e da raça foram investigados em voluntários saudáveis e em doentes. Os resultados do estudo de FC populacional mostraram que era improvável que a idade, a raça, o estado de saúde e os marcadores da função hepática tenham um impacto substancial e biologicamente significativo na farmacocinética de TOOKAD.

O peso corporal dos doentes (intervalo de 60-120 kg) apresentou um impacto pequeno nos parâmetros farmacocinéticos de TOOKAD para doses até 5 mg/kg de padeliporfina dipotássica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança ou de toxicidade de dose repetida.

Os testes de genotoxicidade *in vitro* identificaram a padeliporfina como tendo um fraco potencial para indução de clastogenicidade quando iluminada por raios ultravioleta (UV); isto correlaciona-se com o mecanismo de ação (formação de espécies reativas de oxigénio).

A padeliporfina demonstrou ser citotóxica na presença de irradiação UVA (*in vitro*) e foi considerada fototóxica na cobaia (*in vivo*).

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva com a padeliporfina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

5 anos

Após reconstituição

Foi demonstrada a estabilidade química e física de TOOKAD após reconstituição com solução de glicose a 5 %, no respetivo frasco para injetáveis, durante 8 horas a 15 °C-25 °C e a 5 °C ± 3 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

TOOKAD 183 mg pó para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro âmbar tipo I, selado com uma rolha de borracha envolvida num selo de alumínio e coberta com uma cápsula amovível de plástico azul, contendo 183 mg de padeliporfina.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis

TOOKAD 366 mg pó para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro âmbar tipo I, selado com uma rolha de borracha envolvida num selo de alumínio e coberta com uma cápsula amovível de plástico branca, contendo 366 mg de padeliporfina.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A preparação da solução deve ser efetuada num ambiente a meia-luz.

TOOKAD é preparado reconstituindo o pó para solução injetável com:

- 20 ml de solução de glicose a 5 % para TOOKAD 183 mg,
- 40 ml de solução de glicose a 5 % para TOOKAD 366 mg.

Em seguida, o frasco para injetáveis deve ser agitado suavemente durante 2 minutos. Cada ml da solução resultante conterá 9,15 ml de padeliporfina. O frasco para injetáveis deve permanecer numa posição vertical durante 3 minutos sem agitação ou movimento adicional. Devido às propriedades fotossensibilizadoras de TOOKAD, o conteúdo do frasco para injetáveis deve, em seguida, ser transferido para uma seringa opaca que deve ser mantida numa posição vertical durante 3 minutos, para garantir o desaparecimento de qualquer espuma. Para administrar o medicamento ao doente, é necessário utilizar um filtro de injeção de 0,22 µm e tubos opacos. Deve seguir-se o manuseamento padrão de seringas.

A solução reconstituída é escura. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1228/001

EU/1/17/1228/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de TOOKAD em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) tem de acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a autoridade nacional competente.

O programa educacional visa aumentar o conhecimento e disponibilizar informações acerca dos sinais e sintomas de certos riscos importantes identificados da padeliporfina, incluindo fotossensibilidade, e

também informações relativas às abordagens terapêuticas existentes (incluindo VTP com TOOKAD) para o tratamento do tipo de cancro da próstata e informações relativas aos potenciais benefícios, riscos e incertezas da VTP com TOOKAD.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde TOOKAD é comercializado, todos os profissionais de saúde e os doentes/prestadores de cuidados que se prevê que prescrevam ou utilizem TOOKAD tenham acesso ao/recebam o seguinte pacote educacional:

- Guia de informação para o doente
- Orientações para o médico

O guia de informação para o doente relativo a TOOKAD deve conter os seguintes elementos-chave:

- Informações relativas às abordagens terapêuticas existentes (incluindo VTP com TOOKAD) para o tratamento do tipo de cancro da próstata
- Informações relativas aos potenciais benefícios, riscos e incertezas da VTP com TOOKAD, incluindo: incertezas acerca do benefício de longa duração de TOOKAD; incertezas acerca da segurança a longo prazo de TOOKAD e da eficácia/segurança de quaisquer tratamentos adicionais necessários, nomeadamente da prostatectomia radical
- Informações relativas às reações adversas medicamentosas e à probabilidade de as sofrer, incluindo: disfunção erétil, incontinência urinária, retenção urinária/estenose uretral e fotossensibilidade, e à necessidade de seguir as regras para se proteger contra a luz após o procedimento, durante um período de 48 horas.

As orientações para o médico relativas a TOOKAD devem conter os seguintes elementos-chave:

- As abordagens (incluindo VTP com TOOKAD) para o tratamento do cancro da próstata e os potenciais benefícios, riscos e incertezas da VTP com TOOKAD:
 - Indicar que a informação para lá dos dois anos após o procedimento de VTP com TOOKAD é limitada, pelo que não estão atualmente disponíveis dados relativos à eficácia e segurança a longo prazo da VTP com TOOKAD
 - Não existe atualmente informação acerca da eficácia/segurança de quaisquer tratamentos subsequentes necessários, nomeadamente da prostatectomia radical
- Explicar aquilo que o procedimento de VTP envolve, incluindo a necessidade de seguir as regras para proteger o doente contra a luz após o procedimento, durante um período de 48 horas, devido ao efeito fotossensibilizador de TOOKAD, e fornecer uma cópia do Folheto Informativo de TOOKAD ao doente antes do procedimento de VTP
- Explicar que efeitos secundários do doente poderá esperar e a probabilidade de os vir a sofrer
- Explicar o procedimento, bem como os resultados relevantes de eficácia e segurança de TOOKAD com gráficos simples incluídos no guia de informação para o doente.
- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para investigar melhor a eficácia a longo prazo de TOOKAD e o seu impacto na progressão da doença, incluindo o potencial impacto na eficácia de terapia radical subsequente em doentes com cancro da próstata de baixo risco, bem como caracterizar melhor a segurança a longo prazo de TOOKAD, o Titular da AIM deve submeter os resultados de um estudo aleatorizado de fase 3 em doentes com cancro da próstata localizado em comparação com a vigilância ativa (estudo de seguimento de 7 anos, incluindo um estudo aprofundado de biopsia) (PCM301 FU5).	Submissão dos resultados finais do estudo: 31/12/2020
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para investigar melhor a eficácia a longo prazo de TOOKAD e o seu impacto na progressão da doença, incluindo o potencial impacto na eficácia de	Submissão dos resultados

Descrição	Data limite
terapia radical subsequente em doentes com cancro da próstata de baixo risco (excluindo os de risco muito baixo), bem como caracterizar melhor a segurança a longo prazo de TOOKAD, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo observacional de coorte de longo prazo de doentes com cancro da próstata localizado unilateral de baixo risco tratados com VTP com TOOKAD (CLIN1501 PCM401).	finais do estudo: 31/12/2025

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOOKAD 183 mg pó para solução injetável
padeliporfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 183 mg de padeliporfina (como sal dipotássico).
1 ml de solução reconstituída contém 9,15 mg de padeliporfina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente: manitol

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1228/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOOKAD 183 mg pó para solução injetável
padeliporfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 183 mg de padeliporfina (como sal dipotássico).
1 ml de solução reconstituída contém 9,15 mg de padeliporfina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente: manitol

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1228/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOOKAD 366 mg pó para solução injetável
padeliporfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 366 mg de padeliporfina (como sal dipotássico).
1 ml de solução reconstituída contém 9,15 mg de padeliporfina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente: manitol

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1228/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TOOKAD 366 mg pó para solução injetável
padeliporfina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 366 mg de padeliporfina (como sal dipotássico).
1 ml de solução reconstituída contém 9,15 mg de padeliporfina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente: manitol

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1228/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TOOKAD 183 mg pó para solução injetável
TOOKAD 366 mg pó para solução injetável
padeliporfina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TOOKAD e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de TOOKAD ser utilizado
3. Como é utilizado TOOKAD
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como é conservado TOOKAD
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TOOKAD e para que é utilizado

TOOKAD é um medicamento que contém padeliporfina (como sal de potássio). É utilizado para tratar homens adultos que sofrem de cancro da próstata localizado de baixo risco em apenas um lobo, utilizando uma técnica chamada terapia fotodinâmica vascular dirigida (VTP). O tratamento é efetuado sob anestesia geral (medicamentos que o põem a dormir para evitar as dores e o desconforto).

São utilizadas agulhas ocas para inserir as fibras no local certo na próstata. Após ser administrado, TOOKAD tem de ser ativado através de luz laser conduzida ao longo de uma fibra que direciona a luz para o cancro. O medicamento ativado provoca então a morte das células cancerosas.

2. O que precisa de saber antes de TOOKAD ser utilizado

TOOKAD não deve ser utilizado se:

- tem alergia à padeliporfina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- foi submetido a um procedimento para tratar a hipertrofia benigna da próstata, incluindo ressecção transuretral da próstata (RTUP),
- está a efetuar ou efetuou anteriormente algum tratamento para o cancro da próstata,
- lhe foi diagnosticado um problema no fígado designado por colestase,
- está a ter um agravamento de doença inflamatória intestinal retal,
- não está apto para ser submetido a anestesia geral ou procedimentos invasivos.

Advertências e precauções

TOOKAD só deve ser utilizado por pessoal com formação no procedimento de VTP.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se:

- sentir alguma irritação da pele ou problemas com a visão ou irritação ocular (dos olhos) após o procedimento de VTP,
- tiver dificuldades em conseguir ou manter uma ereção,
- sentir alguma dor anormal após o procedimento de VTP,
- tiver antecedentes de um estreitamento da uretra ou problemas com o fluxo urinário,
- sofrer perdas involuntárias de urina após o procedimento de VTP,
- tiver tido uma doença inflamatória intestinal ativa ou alguma complicação que possa aumentar o risco de originar uma ligação anormal entre o reto e a uretra (fístula retouretral),
- tiver coagulação anormal do sangue,
- tiver uma função renal reduzida ou se estiver a seguir uma dieta com restrição do potássio.

Até à data, a informação para lá dos dois anos após o procedimento de VTP é limitada, pelo que, atualmente, não estão disponíveis dados para saber se o benefício da VTP com TOOKAD é duradouro.

Se necessitar efetivamente de mais tratamento, por agora, a informação sobre se a VTP com TOOKAD afeta os resultados de eficácia e segurança de outros tratamentos (como cirurgia para remover a próstata ou radioterapia) é limitada.

Fotossensibilidade

A luz forte pode provocar reações na pele e desconforto ocular enquanto TOOKAD se encontrar na corrente sanguínea.

Durante as 48 horas após o procedimento, deve evitar a exposição à luz solar direta (incluindo através de janelas) e todas as fontes de luz brilhante, dentro de casa e no exterior. Isto inclui solários, ecrãs brilhantes de monitores de computadores (ver precauções em seguida) e luzes de exame de equipamentos médicos.

Os cremes protetores solares não o protegem contra o tipo de luz (infravermelha próxima) que pode causar problemas após o procedimento.

Se sentir desconforto na pele ou nos olhos enquanto estiver no hospital, deve informar o seu médico ou enfermeiro para que o nível de iluminação possa ser reduzido e possam ser tomados cuidados adicionais para o proteger da luz artificial e natural.

Primeiras 12 horas após o procedimento de VTP

Após o procedimento, deve usar óculos de proteção e ser mantido sob vigilância médica durante pelo menos 6 horas num quarto com iluminação reduzida.

A sua equipa médica decidirá se pode deixar o hospital na noite do tratamento. Poderá ter de permanecer durante a noite se não tiver recuperado completamente da anestesia geral e consoante o seu estado.

Deve permanecer sob condições de iluminação reduzida, sem expor a sua pele e os seus olhos à luz do dia. Utilize apenas lâmpadas com uma potência máxima de 60 watts (para uma lâmpada incandescente) ou de 6 watts (para luzes LED) ou de 12 watts (para lâmpadas fluorescentes de baixo consumo). Pode ver televisão a uma distância de 2 metros e, a partir das 6 horas após o procedimento, poderá utilizar dispositivos eletrónicos como *smartphones*, *tablets* e computadores. No caso de necessitar de sair para o exterior durante o dia, deve usar roupas protetoras e óculos de elevada proteção para proteger a sua pele e os seus olhos.

12-48 horas após o procedimento de VTP

Pode sair para o exterior durante o dia, mas apenas em áreas de sombra ou quando o céu estiver nublado. Deve usar roupas escuras e ter o cuidado de proteger as suas mãos e a sua face do sol.

Quando tiverem passado 48 horas após o procedimento, pode retomar as suas atividades normais e pode expor-se à luz solar direta.

Nenhum doente com doenças de sensibilidade à luz, como a porfíria, antecedentes de sensibilidade à luz solar ou antecedentes de dermatite fotossensível recebeu TOOKAD em estudos clínicos. No entanto, a curta duração de ação de TOOKAD faz prever um baixo risco de fototoxicidade aumentada, desde que as precauções contra a exposição à luz sejam rigorosamente seguidas.

Poderá existir um risco adicional de fotossensibilidade ocular (dos olhos) em doentes que receberam terapia intraocular anti-VEGF (medicamentos utilizados para prevenir o crescimento de novos vasos sanguíneos). Se tiver recebido terapia anti-VEGF anterior, deve tomar especial cuidado para proteger os seus olhos da luz durante 48 horas após a injeção de TOOKAD. O uso concomitante de inibidores sistémicos do VEGF não é recomendado com TOOKAD.

Ver também a secção «Outros medicamentos e TOOKAD» relativamente a medicamentos fotossensibilizadores.

Dificuldades em conseguir ou manter uma ereção

São possíveis algumas dificuldades em conseguir ou manter uma ereção imediatamente após o procedimento, que poderão persistir por mais de 6 meses.

Risco de danos junto à glândula prostática

Dado que as fibras que transportam a luz têm de ser inseridas de modo que todo o lobo da glândula prostática seja exposto, é possível a ocorrência de alguns danos fora da próstata. Normalmente, trata-se apenas da gordura em torno da próstata e não é importante, mas os órgãos vizinhos, como a bexiga e o reto, poderão ser afetados. Isto costuma ser evitável através de um planeamento cuidadoso, mas, caso ocorra, há um risco de formação de uma ligação anormal entre o reto e a bexiga ou a pele. Trata-se de uma situação muito rara.

Problema associado à uretra

Se tiver antecedentes de um estreitamento da uretra ou problemas com o fluxo urinário, o tratamento poderá aumentar o risco de fluxo fraco e retenção urinária.

Incontinência urinária

Foi observada incontinência urinária de curta duração, que poderá resultar de uma infeção do aparelho urinário ou de urgência em urinar causada por irritação da uretra devida ao procedimento. Este problema melhora por si próprio ou com tratamento da infeção.

Doença inflamatória intestinal ativa

Se tiver tido uma doença inflamatória intestinal ativa ou alguma complicação que possa aumentar o risco de originar uma ligação anormal entre o reto e a uretra (fístula retouretral), o tratamento só deve ser administrado após avaliação cuidadosa.

Coagulação anormal

Os doentes com coagulação anormal podem sangrar excessivamente do local de inserção das agulhas necessárias para o posicionamento das fibras que guiam a luz laser. Isto também poderá causar nódos negros, sangue na urina e/ou dor local. Não se prevê que a coagulação anormal afete a eficácia do tratamento; contudo, recomenda-se que os medicamentos que afetam a coagulação sejam interrompidos antes e no período imediato após o procedimento de VTP.

Ver também a secção «Outros medicamentos e TOOKAD» relativamente aos efeitos dos medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários.

Doentes sob dieta com controlo do potássio

Este medicamento contém potássio. Em geral, a dose de TOOKAD contém menos de 1 mmol (39 mg) de potássio, ou seja, é basicamente «isenta de potássio». No entanto, os doentes que pesem mais de 115 kg irão receber mais de 1 mmol de potássio. Isto deve ser tido em consideração pelos doentes com função renal reduzida ou pelos doentes sob dieta com controlo do potássio, nos quais um aumento do potássio sérico seria considerado nocivo.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e TOOKAD

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Alguns medicamentos (em especial qualquer medicamento que seja fotossensibilizador ou que afete a coagulação sanguínea) podem interagir com TOOKAD e devem ser interrompidos antes de utilizar TOOKAD. Poderá também ser-lhe exigido que não tome determinados medicamentos durante vários dias após o procedimento de VTP. O seu médico informá-lo-á também sobre os medicamentos que podem ser substituídos, sempre que apropriado, e sobre quando esses medicamentos podem ser reiniciados após o procedimento de VTP.

Os seguintes tipos de medicamentos podem ser alguns dos que o seu médico o aconselhará a parar temporariamente:

Medicamentos com um efeito potencialmente fotossensibilizador:

- Certos antibióticos utilizados para tratar infeções (tetraciclina, sulfonamidas, quinolonas).
- Certos medicamentos utilizados para tratar doenças psiquiátricas (fenotiazinas).
- Certos medicamentos utilizados na diabetes tipo II (sulfonamidas hipoglicemiantes).
- Certos medicamentos utilizados para a hipertensão, edema, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal (diuréticos tiazídicos).
- Um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas (griseofulvina).
- Um medicamento utilizado para tratar arritmias cardíacas (amiodarona).

Estes medicamentos devem ser interrompidos pelo menos 10 dias antes do procedimento com TOOKAD e durante pelo menos 3 dias após o procedimento, ou ser substituídos por outros tratamentos sem propriedades fotossensibilizadoras. Se não for possível interromper um medicamento fotossensibilizador (como a amiodarona), poderá ocorrer sensibilidade aumentada e poderá ter de se proteger da exposição à luz direta durante um período mais longo.

Anticoagulantes (medicamentos que impedem o sangue de coagular)

Estes medicamentos (p. ex. acenocumarol, varfarina) devem ser interrompidos pelo menos 10 dias antes do procedimento de VTP com TOOKAD.

Agentes antiplaquetários [medicamentos que diminuem a agregação (adesão) plaquetária no sangue e reduzem a coagulação]

Estes medicamentos (p. ex. ácido acetilsalicílico) devem ser interrompidos pelo menos 10 dias antes do procedimento de VTP com TOOKAD e reiniciados decorridos pelo menos 3 dias após o procedimento.

Outros medicamentos que podem interagir com TOOKAD

O uso de medicamentos como repaglinida, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina, bosentano e glibenclamida deve ser evitado no dia da administração de TOOKAD e durante pelo menos 24 horas após a administração.

Contraceção

Você ou a sua parceira (ou ambos) deve utilizar uma forma eficaz de contraceção para evitar que a sua parceira engravide durante 90 dias após o procedimento de VTP. Fale com o seu médico sobre os métodos contraceptivos a utilizar e durante quanto tempo os deve utilizar. Se a sua parceira engravidar no prazo de três meses após o seu tratamento, deve informar imediatamente o seu médico.

Gravidez e amamentação

TOOKAD não é indicado para o tratamento de mulheres.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de TOOKAD sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos. Contudo, dado que o procedimento inclui anestesia geral, não deve efetuar tarefas complexas, tais como conduzir ou utilizar máquinas, até 24 horas após a utilização de um anestésico geral.

3. Como é utilizado TOOKAD

TOOKAD está restringido a utilização exclusiva em meio hospitalar. Só deve ser utilizado por pessoal com formação no procedimento de VTP.

Dose

A dose recomendada de TOOKAD é uma dose única de 3,66 mg por kg de peso corporal, injetada numa veia. A injeção tem a duração de 10 minutos.

Relativamente às instruções para os profissionais de saúde acerca da reconstituição de TOOKAD antes da injeção, ver «Reconstituição de TOOKAD pó para solução injetável».

Só será tratado o lobo que contém o cancro. Não são recomendados procedimentos de VTP adicionais na próstata.

Procedimento de VTP

No dia anterior e no início do procedimento de VTP, é efetuada uma preparação retal para limpar o reto. O seu médico poderá prescrever antibióticos para prevenir infeções e bloqueadores alfa (medicamentos utilizados para prevenir dificuldades em urinar). Ser-lhe-á administrado um anestésico geral para o pôr a dormir antes do procedimento de VTP. As fibras que transportam a luz laser são inseridas na glândula prostática utilizando agulhas ocas. TOOKAD é ativado imediatamente após a injeção, fazendo incidir luz através das fibras a partir de um dispositivo laser ligado.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Além disso, a inserção de agulhas na glândula prostática e a inserção de um cateter urinário para o procedimento poderão estar associadas a mais efeitos secundários.

Podem ocorrer efeitos secundários associados a TOOKAD e ao procedimento de VTP.

Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários, **fale imediatamente com o seu médico:**

- Retenção urinária (não conseguir urinar). Nos dias seguintes ao procedimento de VTP, alguns doentes podem ter dificuldades (fluxo fraco devido ao estreitamento uretral) ou incapacidade em urinar. Isto poderá exigir a inserção de um cateter na sua bexiga através do pénis e o cateter permanecerá colocado durante alguns dias ou semanas para drenar a urina.
- Após o procedimento, poderão ocorrer febre, dor e inchaço na área da operação. Estes poderão ser sinais de infeção no trato urinário, na próstata ou no sistema genital. Neste caso, deve contactar o seu médico pois poderá necessitar de mais análises ao sangue ou à urina e de tratamento com antibióticos. Geralmente, estas infeções são facilmente tratadas.

Para além dos efeitos secundários mencionados anteriormente, podem ocorrer outros efeitos secundários.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Problemas ou dor ao urinar (incluindo dor ou desconforto ao urinar, dor na bexiga, necessidade de urinar urgentemente ou mais frequentemente ou à noite; urinar involuntariamente);
- Problemas sexuais (incluindo dificuldade em conseguir ou manter uma ereção, falha na ejaculação, perda de desejo ou dor durante as relações sexuais);
- Sangue na urina (hematúria);
- Lesão perineal, incluindo nódos negros na pele, nódos negros na zona onde as agulhas são colocadas na próstata, dor e sensibilidade;
- Dor e desconforto genitais (inflamação dos testículos ou do epidídimo, dor devida a inflamação ou fibrose da próstata).

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Desconforto anorretal (desconforto próximo do ânus e no interior do ânus), hemorroidas, proctalgia (dor na região anal);
- Problemas com os intestinos (incluindo diarreia ou, ocasionalmente, sujar as cuecas);
- Dor geral e musculoesquelética (dor muscular/óssea, dor na extremidade dos membros, dor nas costas ou sangramento para as articulações);
- Hematospermia (presença de sangue no ejaculado);
- Tensão arterial alta;
- Aumento dos lípidos no sangue, aumento da lactato desidrogenase, aumento da contagem de glóbulos brancos, aumento da creatina fosfoquinase, diminuição do potássio, aumento do antígeno específico da próstata (PSA);
- Reação cutânea (na pele), eritema (vermelhidão), erupção cutânea, secura, prurido (comichão), despigmentação;
- Análises sanguíneas anormais relacionadas com a coagulação;
- Desconforto na região abdominal;
- Fadiga (cansaço).

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Tonturas, queda;
- Dor de cabeça;
- Perturbação sensorial, formigueiro (uma sensação de que insetos rastejam sobre ou por baixo da pele);
- Irritação ocular, fotofobia (intolerância à luz);
- Dispneia de esforço (falta de ar excessiva durante ou após o exercício físico);
- Perturbação do humor;
- Diminuição de peso.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Appendix V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como é conservado TOOKAD

Não terá de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob a responsabilidade do especialista.

As informações seguintes destinam-se somente ao especialista.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da proteção exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Conservar na embalagem exterior para proteger da luz.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TOOKAD

- A substância ativa é a padeliporfina.
Cada frasco para injetáveis de TOOKAD 183 mg contém 183 mg de padeliporfina (como sal de potássio).
Cada frasco para injetáveis de TOOKAD 366 mg contém 366 mg de padeliporfina (como sal de potássio).
1 ml de solução reconstituída contém 9,15 mg de padeliporfina.
- O outro componente é o manitol.

Qual o aspeto de TOOKAD e conteúdo da embalagem

TOOKAD é um pó escuro.

Cada embalagem de TOOKAD 183 mg pó para solução injetável contém um frasco para injetáveis de vidro âmbar com uma cápsula azul.

Cada embalagem de TOOKAD 366 mg pó para solução injetável contém um frasco para injetáveis de vidro âmbar com uma cápsula branca.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Reconstituição de TOOKAD pó para solução injetável

A solução deve ser preparada num ambiente a meia-luz devido às propriedades fotossensibilizadoras do medicamento.

1. Reconstitua a solução adicionando:
 - para TOOKAD 183 mg: **20 ml** de uma solução de glicose a 5 % no frasco para injetáveis que contém o pó;
 - para TOOKAD 366 mg: **40 ml** de uma solução de glicose a 5 % no frasco para injetáveis que contém o pó.
2. Agite suavemente o frasco para injetáveis durante 2 minutos. A concentração final da solução é de 9,15 mg/ml.
3. Deixe o frasco para injetáveis repousar numa posição vertical durante 3 minutos, sem agitação ou movimento adicional.
4. Transfira o conteúdo do frasco para injetáveis para uma seringa opaca.
5. Deixe a seringa opaca repousar numa posição vertical durante 3 minutos para garantir o desaparecimento de qualquer espuma.
6. Coloque um filtro de injeção de 0,22 µm na seringa.
7. Ligue um tubo opaco ao filtro.

A solução reconstituída para perfusão é escura.

Iluminação para fotoativação de TOOKAD

TOOKAD é ativado localmente logo após a injeção através de luz laser de 753 nm administrada através de fibras óticas intersticiais a partir de um dispositivo laser com uma potência de 150 mW/cm de fibra, fornecendo uma energia de 200 J/cm ao longo de 22 minutos e 15 segundos.

O planeamento do posicionamento das fibras óticas deve ser efetuado no início do procedimento utilizando o software de orientação do tratamento. Durante o procedimento, as fibras óticas são selecionadas e posicionadas por via transperineal na glândula prostática sob orientação ecográfica para atingir um Índice de Densidade Luminosa (IDL) ≥ 1 no tecido-alvo.

Condições de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após reconstituição com uma solução de glicose a 5 % no respetivo frasco para injetáveis, foi demonstrada a estabilidade química e física de TOOKAD durante 8 horas a 15 °C-25 °C e a 5 °C \pm 3 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.