

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

TOOKAD 183 mg prášok na injekčný roztok

TOOKAD 366 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

TOOKAD 183 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 183 mg padeliporfínu (vo forme didraselnej soli).

TOOKAD 366 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 366 mg padeliporfínu (vo forme didraselnej soli).

1 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 9,15 mg padeliporfínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok. Prášok je tmavý lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek TOOKAD je indikovaný v monoterapii u dospelých pacientov s dospeláť neliečeným unilaterálnym, nízkorizikovým adenokarcinómom prostaty s očakávanou dĺžkou života ≥ 10 rokov a:

- klinickým štádiom T1c alebo T2a,
- Gleasonovým skóre ≤ 6 podľa biopsie s vysokým rozlíšením,
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- 3 pozitívnymi jadrami karcinómu s maximálnou dĺžkou jadra karcinómu 5 mm v ktoromkoľvek z jadier alebo 1 až 2 pozitívnymi jadrami karcinómu s ≥ 50 % podielom karcinómu v ktoromkoľvek jadre alebo denzitou PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek TOOKAD je určený výhradne na použitie v nemocnici. Má ho používať len personál vyškolený na vykonávanie fotodynamickej liečby zacielenej na cievy (Vascular-Targeted Photodynamic Therapy, VTP).

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku TOOKAD je jedna dávka padeliporfínu 3,66 mg/kg.

Liek TOOKAD sa podáva ako súčasť fokálnej VTP. VTP sa vykonáva v celkovej anestézii po príprave konečníka. Podľa uváženia lekára sa môžu predpísať profylaktické antibiotiká a alfablokátory.

Neodporúča sa opakovaná liečba toho istého laloka alebo sekvenčná liečba kontralaterálneho laloka prostaty (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa očakáva zvýšená a/alebo predĺžená expozícia padeliporfínu. Nie je možné stanoviť žiadne špeciálne odporúčanie na dávkovanie. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má liek TOOKAD používať opatrne.

Liek TOOKAD je kontraindikovaný u pacientov, ktorým bola diagnostikovaná cholestáza (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Liek TOOKAD sa obličkami vylučuje minimálne, preto sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Tento liek obsahuje draslík. Má sa to vziať do úvahy (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

V tejto populácii nie je potrebná žiadna špeciálna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku TOOKAD na liečbu nízkorizikového lokalizovaného karcinómu prostaty nie je v pediatrickej populácii relevantné.

Spôsob podávania

Liek TOOKAD je určený na intravenózne použitie. Pokyny na rekonštitúciu lieku TOOKAD pred podaním, pozri časť 6.6.

Osvetlenie na fotoaktíváciu lieku TOOKAD

Roztok sa podáva intravenóznou injekciou počas 10 minút. Potom sa prostata ihneď osvetlí na 22 minút a 15 sekúnd laserovým svetlom s vlnovou dĺžkou 753 nm dodávaným intersticiálnymi optickými vláknami z laserového zariadenia s výkonom 150 mW/cm vlákna, pričom sa aplikuje energia 200 J/cm.

Umiestnenie optického vlákna sa musí naplánovať na začiatku zákroku pomocou softvéru na navádzanie liečby. Počas zákroku sa počet a dĺžka optických vlákien vyberá v závislosti od tvaru a veľkosti prostaty, pričom sa do prostaty optické vlákna umiestňujú transperineálne pomocou ultrazvukového navádzania, aby sa v cieľovom tkanive dosiahol index svetelnej hustoty (Light Density Index, LDI) ≥ 1 . Liečba sa nemá vykonať u pacientov, u ktorých sa nedá dosiahnuť $LDI \geq 1$ (pozri časť 5.1).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akékoľvek predchádzajúce zákroky na prostate, pri ktorých mohlo dôjsť k poškodeniu vnútorného zvierača močovej rúry, vrátane transuretrálnej resekcii prostaty (TURP) z dôvodu benígnej hypertrofiie prostaty.

Liečba karcinómu prostaty v súčasnosti alebo minulosti.

Pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná cholestáza.

Exacerbácia zápalového ochorenia čriev postihujúceho konečník v súčasnosti (pozri časť 4.4).

Akýkoľvek zdravotný stav, ktorý vylučuje podanie celkového anestetika alebo vykonanie invazívnych zákrokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lokalizácia nádoru

Nádor sa musí pred liečbou správne lokalizovať a potvrdiť ako unilaterálny pomocou biopsie s vysokým rozlíšením podľa súčasných najlepších postupov, ako sú multiparametrické stratégie založené na MRI alebo templátová biopsia (template-based biopsy procedures).

Simultánna liečba oboch lalokov prostaty bola v klinických skúšaní spojená s horšími výsledkami, a preto sa nesmie vykonávať.

Opakovanú liečbu ipsilaterálneho laloka alebo sekvenčnú liečbu kontralaterálneho laloka podstúpil nedostatočný počet pacientov na to, aby sa stanovila účinnosť a bezpečnosť druhého zákroku TOOKAD-VTP.

Sledovanie po zákroku TOOKAD-VTP

Existuje len obmedzené množstvo údajov z biopsie po viac ako 2 rokoch od ukončenia liečby liekom TOOKAD, preto sa dlhodobá účinnosť nestanovila. Počas sledovania po liečbe sa v 12. a 24. mesiaci biopsiou liečeného laloka zistil reziduálny nádor, zvyčajne mimo rozsahu liečeného objemu, ale niekedy v rámci oblasti nekrózy.

O dlhodobých výsledkoch a potenciálnych následkoch lokálneho zjazvenia po liečbe liekom TOOKAD v prípade progresie ochorenia existujú len obmedzené údaje.

V súčasnosti sa ukazuje, že liečba TOOKAD-VTP odďaľuje potrebu radikálnej liečby a s ňou súvisiacu toxicitu. Na stanovenie toho, či bude mať TOOKAD-VTP u určitého podielu pacientov liečivý účinok, sa bude vyžadovať dlhodobšie sledovanie.

Po liečbe TOOKAD-VTP majú pacienti absolvovať digitálne rektálne vyšetrenie (digital rectal examination, DRE) a treba u nich monitorovať PSA v sére vrátane posúdenia dynamiky PSA (čas potrebný na zdvojnásobenie PSA a velocita PSA). Na vyhodnotenie dynamiky PSA (času potrebného na zdvojnásobenie PSA, velocity PSA) sa testy na PSA majú počas prvých 2 rokov po VTP vykonávať každé 3 mesiace a po uplynutí tohto obdobia každých 6 mesiacov. Digitálne rektálne vyšetrenie (DRE) sa odporúča vykonávať najmenej raz ročne a v klinicky odôvodnených prípadoch aj častejšie. Rutinnú biopsiu sa po VTP odporúča vykonať po 2 – 4 rokoch a po 7 rokoch, pričom v závislosti od klinického hodnotenia/hodnotenia PSA sa môžu vykonať aj ďalšie biopsie. Na zlepšenie rozhodovacieho procesu sa môže použiť multiparametrická MRI, v súčasnosti však nie ako náhrada biopsie. V prípade pozitívnych biopsií sa má pacientom, ktorí prekročia prahovú hodnotu nízkeho rizika ochorenia (t. j. majú hodnotu GS > 6; > 3 pozitívne jadrá alebo dĺžku ktoréhokoľvek jadra > 5 mm), odporučiť radikálna liečba.

Radikálna liečba po zákroku VTP

Bezpečnosť a účinnosť následnej radikálnej liečby (chirurgického zákroku alebo rádioterapie) je neistá. K dispozícii sú len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti radikálnej prostatektómie po zákroku TOOKAD-VTP. V malých sériách chirurgických zákrokov boli hlásené nádory T3, pozitívne okraje a impotencia. V priebehu 24 mesiacov trvania pivotnej európskej štúdie fázy III nepodstúpil žiaden pacient radikálnu rádioterapiu po zákroku TOOKAD-VTP.

Fotosenzitivita

Existuje riziko, že po vystavení očí a pokožky svetlu po zákroku TOOKAD-VTP dôjde k fotosenzitivite.

Na zníženie rizika poškodenia pokožky a očí je preto dôležité, aby všetci pacienti počas 48 hodín po zákroku dodržiavali nižšie uvedené bezpečnostné opatrenia týkajúce sa svetla.

Počas 48 hodín po zákroku VTP sa majú pacienti vyhýbať expozícii priamemu slnečnému žiareniu (vrátane toho, ktoré prechádza cez okno) a všetkým zdrojom jasného svetla, či už vonku alebo vnútri. Medzi ne patria soláriá, jasné obrazovky počítačových monitorov a svetlá používané lekárom na vyšetrenie, napríklad oftalmoskopy, otoskopy a endoskopické vybavenie.

Opal'ovacie krémy nechránia pred blízkym infračerveným svetlom, a preto neposkytujú adekvátnu ochranu.

Ak pacient počas hospitalizácie pociťuje kožný alebo očný diskomfort, stlmte osvetlenie a venujte zvýšenú pozornosť tomu, aby bol pacient chránený pred umelým aj prirodzeným svetlom.

Prvých 12 hodín po zákroku VTP

Pacient má najmenej 6 hodín nosiť ochranné okuliare a byť pod lekárskeho dohľadom v miestnosti s tlmeným svetlom.

Podľa uváženia lekára možno pacienta prepustiť v ten istý deň večer.

Pacient musí zostať v prostredí s tlmeným svetlom, pričom pokožka a oči sa nesmú priamo vystaviť dennému svetlu. Pacient smie používať len žiarovky s maximálnym výkonom 60 wattov alebo ekvivalentným výkonom (t. j. 6 wattov v prípade LED-žiaroviek, 12 wattov v prípade úsporných fluorescenčných žiaroviek).

Pacient môže sledovať televíziu zo vzdialenosti 2 metrov a po 6 hodinách od zákroku môže používať elektronické zariadenia, ako sú smartfóny, tablety a počítače. Ak musí pacient za denného svetla vyjsť von, má si obliecť ochranný odev a okuliare s vysokou ochranou, aby mu chránili pokožku a oči.

12 až 48 hodín po zákroku VTP

Pacient môže za denného svetla vyjsť von, ale len na zatienené miesta alebo len ak je zamračené. Má si obliecť tmavé oblečenie a dbať na ochranu rúk a tváre pred slnkom.

Po 48 hodinách od zákroku pacient toleruje priame slnečné svetlo a môže vrátiť k bežným činnostiam.

V rámci klinických štúdií sa liek TOOKAD nepodal žiadnemu pacientovi s fotosenzitívnou dermatitídou, ochoreniami kože, ako je porfýria, alebo s citlivosťou na slnečné žiarenie v anamnéze. V dôsledku krátkeho trvania účinku lieku TOOKAD sa však očakáva, že riziko zvýšenej fototoxicity bude nízke za predpokladu, že títo pacienti budú striktne dodržiavať opatrenia týkajúce sa ochrany pred svetlom.

Riziko fotosenzitivity očí môže hroziť aj u pacientov, ktorí absolvovali vnútroočnú liečbu anti-VEGF. Pacienti, ktorí v minulosti podstúpili liečbu VEGF, majú počas 48 hodín po injekčnom podaní lieku TOOKAD venovať osobitnú pozornosť ochrane očí pred svetlom. Súbežné podanie systémových inhibítorov VEGF a lieku TOOKAD sa neodporúča.

Interakcie s fotosenzibilizujúcimi liekmi, pozri časť 4.5.

Erektlná dysfunkcia

Erektlná dysfunkcia sa môže vyskytnúť aj vtedy, ak sa radikálna prostatektómia nevykoná. Určitý stupeň erektilnej dysfunkcie sa môže objaviť krátko po zákroku a môže trvať viac ako 6 mesiacov (pozri časť 4.8).

Extraprostatická nekróza

V periprostatickom tuku sa môže vyskytnúť extraprostatická nekróza, ktorá nie je sprevádzaná klinickými príznakmi.

K výskytu nadmernej extraprostatickej nekrózy došlo následkom nesprávnej kalibrácie lasera alebo nesprávneho umiestnenia svetelných vlákien (pozri časť 4.8). V dôsledku toho existuje potenciálne riziko poškodenia príľahlých štruktúr, napríklad močového mechúra a/alebo konečníka, a rozvoja rektouretrálnej alebo vonkajšej fistuly. V jednom prípade sa vyskytla jedna močová fistula z dôvodu nesprávneho umiestnenia vlákna.

Musí sa vykonať dôkladná kalibrácia vybavenia a musí sa použiť softvér na navádzanie liečby s cieľom znížiť riziko klinicky významnej extraprostatickej nekrózy.

Retencia moču/zúženie močovej rúry

U pacientov, ktorí majú v anamnéze zúženie močovej rúry alebo ťažkosti s prietokom moču, môže byť po zákroku TOOKAD-VTP vyššie riziko slabého prietoku a retencie moču. Retencia moču ihneď po zákroku bola pripisovaná prechodnému edému prostaty a spravidla si vyžadovala len krátkodobú rekatetrizáciu.

Niekoľko mesiacov po zákroku sa v dôsledku zúženia močovej rúry objavil slabý prietok moču. V niektorých prípadoch bulbárna poloha naznačila, že k stenóze mohlo dôjsť v dôsledku katetrizácie močových ciest. V iných prípadoch mohla byť stenóza močovej rúry oneskoreným dôsledkom nekrózy vyvolanej zákrokom TOOKAD-VTP.

Hoci boli pacienti s existujúcou stenózou vylúčení z klinických skúšaní, existuje u nich riziko zhoršenia stenózy po zákroku TOOKAD-VTP (pozri časť 4.8).

Inkontinencia moču

Riziko poškodenia zvierača možno minimalizovať dôkladným naplánovaním umiestnenia vlákna pomocou softvéru na navádzanie liečby. Závažná dlhodobá inkontinencia moču sa pozorovala u pacienta, ktorý už absolvoval transuretrálnu prostatektómiu (TURP). Táto udalosť sa nepovažovala za udalosť súvisiacu s nesprávnym vykonaním zákroku, ale skôr za dôsledok poškodenia vnútorného zvierača močovej rúry zákrokom TURP. Zárok TOOKAD-VTP je kontraindikovaný u pacientov, ktorí už absolvovali akékoľvek zákroky na prostate, pri ktorých mohlo dôjsť k poškodeniu vnútorného zvierača močovej rúry, vrátane transuretrálnej resekcii prostaty (TURP) z dôvodu benígnej hypertrofiie prostaty (pozri časť 4.3).

Zápalové ochorenie čriev

U pacientov, ktorí majú v anamnéze aktívne zápalové ochorenie čriev postihujúce konečník alebo akýkoľvek stav, ktorý by mohol zvýšiť riziko vzniku rektouretrálnej fistuly, sa má zákrok TOOKAD-VTP vykonať až po dôkladnom klinickom posúdení (pozri časť 4.3).

Použitie u pacientov so zrážaním krvi mimo normy

U pacientov zrážaním krvi mimo normy môže dôjsť k nadmernému krvácaniu v dôsledku zavedenia ihliel potrebných na umiestnenie svetelných vlákien, čo môže spôsobiť aj tvorbu podliatín, hematúriu a/alebo lokálnu bolesť. Nepredpokladá sa, že by oneskorenie zrážania krvi znížilo účinnosť liečby TOOKAD-VTP. Pred zákrokom VTP a v období bezprostredne po ňom sa však odporúča vysadiť lieky, ktoré ovplyvňujú zrážanie krvi (pozri časť 4.5).

Použitie u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka

Tento liek obsahuje draslík a dávka (3,66 mg/kg) bude spravidla obsahovať menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka. U pacientov s hmotnosťou vyššou ako 115 kg bude však táto dávka prekročená. Má sa to vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka, u ktorých by sa zvýšenie hladiny draslíka v sére mohlo považovať za škodlivé (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Transportéry OATP1B1 a OATP1B3

Na základe štúdií *in vitro* sa predpokladá, že liek TOOKAD v terapeutických koncentráciách pravdepodobne neinhibuje enzýmy cytochrómu P450, ale mohol by inhibovať prenášače OATP1B1 a OATP1B3 (pozri časť 5.2).

Význam interakcie sa klinicky neskúmal, ale nemožno vylúčiť prechodné zvýšenie plazmatickej koncentrácie súbežne podávaných substrátov OATP1B1 a OATP1B3. V deň podania infúzie TOOKAD a najmenej 24 hodín po nej sa však treba vyhnúť použitiu liekov, ktoré sú substrátmi OATP1B1 alebo OATP1B3 (repaglinid, atorvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín,

simvastatín, bosentán, glyburid) a u ktorých sa pozorovali závažné nežiaduce udalosti závislé od koncentrácie. Súbežné podávanie si vyžaduje obozretnosť a odporúča sa dôkladné sledovanie.

Fotosenzibilizátory

Lieky, ktoré majú potenciálne fotosenzibilizujúce účinky (ako sú tetracyklíny, sulfónamidy, chinolóny, fenotiazíny, hypoglykemizujúce deriváty sulfonylmočoviny, tiazidové diuretiká, grizeofulvín alebo amiodarón), sa majú prestať podávať najmenej 10 dní pred zákrokom s liekom TOOKAD a nemajú sa podávať najmenej 3 dni po ňom alebo sa majú tieto lieky nahradiť inými bez fotosenzibilizujúcich vlastností. Ak nie je možné fotosenzibilizujúce lieky (napr. amiodarón) vysadiť, treba pacienta upozorniť na to, že môže dôjsť k zvýšeniu citlivosti na slnečné svetlo a že možno bude potrebné, aby sa počas dlhšieho obdobia chránil pred svetlom (pozri časť 4.2).

Antikoagulanciá a antiagreganciá trombocytov

Antikoagulanciá a antiagreganciá trombocytov (napr. kyselina acetylsalicylová) sa majú prestať podávať najmenej 10 dní pred zákrokom s liekom TOOKAD. Lieky, ktoré bránia agregácii trombocytov alebo ju znižujú, sa nemajú začať podávať skôr ako 3 dni po zákroku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia

V prípade pohlavného styku pacienta so ženami, ktoré môžu otehotnieť, má pacient a/alebo jeho partnerka počas 90 dní po zákroku VTP používať účinnú formu antikoncepcie, aby nedošlo k otehotneniu.

Gravidita a dojčenie

Liek TOOKAD nie je indikovaný na liečbu žien.

Fertilita

Padeliporfín nebol testovaný na reprodukčnú toxicitu ani fertilitu.

U zvierat sa však pozorovali všetky fázy spermatogenézy. U jedného samca s vysokou dávkou a s vakuolizáciou sa zaznamenala aj minimálna degenerácia semenotvorného epitelu. Všetky tieto zmeny sa považovali za náhodné a pravdepodobne súviseli s postupom intravenózneho podania.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek TOOKAD nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak vzhľadom na to, že zákrok zahŕňa celkovú anestéziu, nemajú pacienti počas 24 hodín od navodenia celkovej anestézie vykonávať zložité úkony, napríklad viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách fázy II a III boli poruchy močových ciest a reprodukčného systému: dyzúria (25,1 %), erektilná dysfunkcia (21,1 %), hematúria (19,6 %), perineálna bolesť/perineálny hematóm (15,3 %), retencia moču (13,3 %), nutkanie na močenie (9,0 %), polakizúria (7,3 %), infekcia močových ciest (5,5 %), inkontinencia (5,3 %) a zlyhanie ejakulácie (5,0 %).

Takisto sa pozorovali nešpecifické nežiaduce udalosti pravdepodobne súvisiace s celkovou anestéziou: prechodná celková amnézia, bradykardia, sínusová arytmia, fibrilácia predsiení, hypotenzia, bronchospazmus, zápal hltana, kongescia dýchacej sústavy, nauzea, vracanie, zápcha, pyrexia, hypotenzia počas zákroku. Bolo hlásených aj niekoľko prípadov hepatotoxicity (1,5 %), napríklad zvýšená hladina transamináz. Všetky z nich mali miernu intenzitu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa

klesajúcej závažnosti. Kategórie frekvencie výskytu sú vymedzené takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 1: Zhrnutie nežiaducich reakcií, ktoré sa považujú za súvisiace s liekom TOOKAD a/alebo so zariadením použitým v štúdiu a/alebo postupom použitým v štúdiu v rámci súhrnnej analýzy bezpečnosti (n = 398)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	časté	infekcia urogenitálneho traktu ¹
	menej časté	absces prostaty
Psychické poruchy	menej časté	znížené libido
		afektívna porucha
		enkopréza
Poruchy nervového systému	menej časté	bolesť hlavy
		závrat
		ischias
		smenzorická porucha
		mravčenie
Poruchy oka	menej časté	podráždenie očí
		fotofóbia
Poruchy ciev	časté	hematóm
		hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	menej časté	námahové dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hemoroidy
		anorektálny diskomfort ²
		abdominálna bolesť
		krvácanie z konečníka ³
	menej časté	abdominálny diskomfort
		stolica mimo normy
hnačka		
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	hepatotoxicita ⁴
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	ekchymóza
	menej časté	vyrážka
		erytém
		suchá koža
		pruritus
		depigmentácia kože
		kožná reakcia
Poruchy svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	bolesť chrbta ⁵
	menej časté	bolesť v slabinách
		krvácanie do svalu
		hemartróza
		bolesť svalov a kostí
		bolesť v končatine
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté	retencia moču
		hematúria
		dyzúria ⁶
		poruchy močenia ⁷
	časté	stenóza močovej rúry
		inkontinencia moču ⁸
	menej časté	krvácanie z močovodu
		krvácanie z močovej rúry

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduca reakcia
		poruchy močových ciest
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	veľmi časté	perineálna bolesť ⁹
		sexuálna dysfunkcia u mužov ¹⁰
	časté	prostatitída
		bolesť genitálií ¹¹
		bolesť prostaty ¹²
		hematospermia
	menej časté	krvácanie z genitálií
		opuch penisu ¹³
		krvácanie z prostaty
opuch semenníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava
	menej časté	asténia
		bolesť v mieste zavedenia katétra
		zlyhanie laserového zariadenia
		podliatina v mieste podania infúzie
		uzlík
		bolesť
erytém v mieste podania		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zrážanie krvi mimo normy ¹⁴
	menej časté	zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
		zvýšená hladina triglyceridov v krvi
		zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
		zvýšená hladina cholesterolu v krvi
		zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
		znížená hladina draslíka v krvi
		zvýšená hladina lipoproteínov s nízkou hustotou
		zvýšený počet neutrofilov
		zvýšenie hodnoty PSA
		zníženie hmotnosti
		zvýšený počet bielych krviniek
		Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu
menej časté	opakovanie chirurgického zákroku	
	kontúzia	
	únik moču po zákroku	
	bolesť počas zákroku	
	výtok po zákroku	
	pád	

Nasledujúce pojmy predstavujú skupinu súvisiacich udalostí, ktoré opisujú skôr zdravotný stav ako samostatnú udalosť.

¹ Infekcia urogenitálneho traktu (infekcia močových ciest, orchitída, epididymitída, cystitída).

² Anorektálny diskomfort (proktalgia, rektálny tenezmus).

³ Krvácanie z konečníka (krvácanie z análneho otvoru).

⁴ Hepatotoxičita (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy).

⁵ Bolesť chrbta (protrúzia medzistavcovej platničky).

⁶ Dyziúria (bolesť močového mechúra, spazmus močového mechúra, hypertonický močový mechúr, spazmus močovej rúry, bolesť močových ciest).

⁷ Poruchy močenia (nutkanie na močenie, polakizúria, noktúria, znížený prietok moču, namáhavé močenie).

⁸ Inkontinencia moču (urgentná inkontinencia, inkontinencia, stresová inkontinencia moču).

⁹ Perineálna bolesť (bolesť v panve).

- ¹⁰ Sexuálna dysfunkcia u mužov (erektilná dysfunkcia, zlyhanie ejakulácie, dyspareunia, porucha ejakulácie, hypospermia, bolestivá ejakulácia, retrográdna ejakulácia, sexuálna dysfunkcia, znížený objem ejakulátu).
- ¹¹ Bolesť genitálií (bolesť penisu, bolesť semenníkov, bolesť mieška, neinfekčná orchitída, zápal semenného povrazca, kontúzia genitálií).
- ¹² Bolesť prostaty (prostatizmus, poruchy prostaty, fibróza prostaty).
- ¹³ Opuch penisu (balanopostitída).
- ¹⁴ Zrážanie krvi mimo normy (zvýšená hladina D-dimérov fibrínu, predĺžený aPTT, zvýšený INR).
- ¹⁵ Zranenie perinea (hematóm po zákroku, nekróza, perineálny hematóm, hematóm panvy).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Erektilná dysfunkcia

V rámci európskej štúdie fázy III došlo u 60 (30,5 %) pacientov v skupine TOOKAD-VTP k erektilnej dysfunkcii a u 16 (8,1 %) pacientov k zlyhaniu ejakulácie. U 53 (26,9 %) pacientov dochádzalo k erektilnej dysfunkcii počas viac ako 6 mesiacov vrátane 34 (17,3 %) pacientov, u ktorých erektilná dysfunkcia nevymizla do ukončenia štúdie. Keď sa analýza obmedzila na pacientov, ktorí podstúpili unilaterálny zákrok VTP, u 33 (16,8 %) pacientov dochádzalo k erektilnej dysfunkcii počas viac ako 6 mesiacov vrátane 17 (8,6 %) pacientov, u ktorých erektilná dysfunkcia nevymizla do ukončenia štúdie.

Retencia moču

V európskej štúdii fázy III došlo u 30 (15,2 %) pacientov k retencii moču. Medián času do nástupu retencie moču bol 3 dni (1 – 417). Medián trvania bol 10 dní (1 – 344).

Infekcie urogenitálneho traktu

Najčastejšie infekcie sú orchitída, epididymitída a infekcie močových ciest vrátane cystitídy. V európskej štúdii fázy III došlo u 20 (10,2 %) pacientov v skupine TOOKAD-VTP k infekcii urogenitálneho traktu. U 5 (2,5 %) pacientov sa infekcia považovala za závažnú. Medián času do nástupu infekcií urogenitálneho traktu bol 22,5 dňa (4 – 360). Medián trvania bol 21 dní (4 – 197).

Inkontinencia moču

V európskej štúdii fázy III došlo u 25 (12,7 %) pacientov k inkontinencii moču (vrátane inkontinencie, stresovej inkontinencie moču a urgentnej inkontinencie). Medián času do nástupu inkontinencie moču bol 4 dni (1 – 142). U 18 pacientov nežiaduca udalosť ustúpila s mediánom trvania 63,5 dňa (1 – 360) a u 7 pacientov pretrvávala aj na konci štúdie. Len u 1 (0,5 %) pacienta došlo k závažnej inkontinencii moču (3. stupňa). Ani u jedného z týchto pacientov nebola potrebná operácia z dôvodu inkontinencie.

Zranenie perinea, perineálna bolesť a prostatitída

V kontrolovanej európskej štúdii fázy III došlo k zraneniu perinea a perineálnej bolesti u 46 (23,4 %) pacientov. V niektorých prípadoch bolo potrebné tlmiť bolesť z dôvodu perineálnej bolesti alebo anorektálneho diskomfortu. U jedného pacienta sa vyskytla perineálna bolesť 3. stupňa, ktorá sa objavila 35 týždňov po zákroku VTP, trvala približne 35 týždňov a potom odznela bez následkov.

V kontrolovanej európskej štúdii fázy III sa u 7 (3,6 %) pacientov vyskytla prostatitída. U jedného pacienta sa vyskytla prostatitída 3. stupňa, ktorá sa považovala za závažnú. Objavila sa 4 dni po zákroku VTP, trvala 31 dní a potom odznela bez následkov.

Stenóza močovej rúry

V pivotnej európskej štúdii fázy III sa u 2 (1,0 %) pacientov po 5 až 6 mesiacoch od zákroku objavila stredne závažná až závažná stenóza močovej rúry. Tento stav si vyžadoval dilatáciu močovej rúry (pozri časť 4.4).

Ďalšie nežiaduce reakcie v štúdiách fázy II o karcinóme prostaty a osobitné povolenie

Extraprostatická nekróza

Z dôvodu nesprávnej kalibrácie lasera sa vyskytli dva prípady nadmernej extraprostatickej nekrózy bez klinických následkov. Z dôvodu nesprávneho umiestnenia vlákna sa vyskytol jeden prípad externej uretrálnej fistuly (pozri časť 4.4).

Fototoxicita

U jedného pacienta liečeného liekom TOOKAD v dávke 2 mg/kg bol 33 dní po zákroku VTP hlásený jeden prípad ischemickej neuropatie zrkového nervu 3. stupňa. Tento stav odznel s malým defektom zorného poľa.

Absces prostaty

V štúdiu realizovanej v Latinskej Amerike bol u jedného pacienta, ktorý podstúpil unilaterálny zákrok VTP, hlásený výskyt jednej závažnej nežiaducej udalosti v podobe abscesu prostaty. Tento stav odznel do troch dní.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Existujú len obmedzené klinické údaje o predávkovaní liekom TOOKAD. Zdraví účastníci boli vystavení didraselnej soli padeliporfínu v dávkach do 15 mg/kg (čo zodpovedá padeliporfínu 13,73 mg/kg) bez svetelnej aktivácie a 23 pacientov sa liečilo didraselnou soľou padeliporfínu v dávke 6 mg/kg (čo zodpovedá padeliporfínu 5,49 mg/kg) bez výrazných bezpečnostných problémov. Napriek tomu však môže dôjsť k predĺženiu fotosenzitivity a bezpečnostné opatrenia týkajúce sa expozície svetlu sa majú dodržiavať počas ďalších 24 hodín (pozri časť 4.4).

Predávkovanie laserovým svetlom môže zvýšiť riziko nežiaducej extraprostatickej nekrózy (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá používané pri fotodynamickej/radiačnej terapii,
ATC kód: L01XD07

Mechanizmus účinku

Padeliporfín zostáva v cievnom systéme. Keď sa aktivuje pomocou laserového svetla s vlnovou dĺžkou 753 nm, dochádza k spusteniu série patofyziologických udalostí, ktoré v priebehu niekoľkých dní vedú k fokálnej nekróze. Aktivácia v rámci osvetlenej nádorovej vaskulatury vytvára kyslíkové radikály ($\bullet\text{OH}$, O_2^{\bullet}), čo spôsobuje lokálnu hypoxiu, ktorá vyvoláva uvoľnenie radikálov oxidu dusnatého ($\bullet\text{NO}$). Toto vedie k prechodnej arteriálnej vazodilatácii, ktorá spúšťa uvoľnenie vazokonstriktora, endotelínu-1. Rýchla spotreba radikálov $\bullet\text{NO}$ kyslíkovými radikálmi vedie súčasne so zúžením artérie k tvorbe reaktívnych foriem dusíka (reactive nitrogen species, RNS) (napr. peroxynitritu). Okrem toho sa predpokladá, že narušená deformabilita zvyšuje agregáčnú schopnosť erytrocytov a tvorbu krvných zrazenín na rozhraní artérií zásobujúcich nádor a v mikrocirkulácii nádoru, pričom spôsobuje oklúziu nádorových ciev. Tento účinok ešte posilňuje apoptóza endoteliálnych buniek spôsobená RNS a iniciácia samostatne sa šíriacej nekrózy nádorových buniek prostredníctvom peroxidácie ich membrán.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty, ktorí absolvovali liečbu TOOKAD-VTP, sa pomocou magnetickej rezonancie (Magnetic Resonance Imaging, MRI) pozorovala nekróza na 7. deň. Celková dodaná energia korelovala s objemom nekrózy pozorovanej na 7. deň. LDI zodpovedá pomeru kumulatívnej dĺžky hrotov osvetlených vlákien (cm) k objemu (ml) zacielenej oblasti, ktorá sa

má liečiť. Zacielená oblasť zodpovedá laloku s pozitívnymi biopsiami. Jej objem sa meria po vymedzení prostaty pomocou softvéru na navádzanie liečby. V štúdiách fázy II boli podmienky liečby zodpovedajúce hodnote $LDI \geq 1$ na 7. deň v prípade unilaterálnej liečby spojené s priemernou mierou nekrózy v zacielennej oblasti $89\% \pm 20,75$. Zdá sa, že hodnota $LDI \geq 1$ bola spojená s vyšším objemom nekrózy na základe vyšetrenia MRI na 7. deň a vyšším podielom pacientov s negatívnou biopsiou v 6. mesiaci v porovnaní s hodnotou $LDI < 1$ (pozri časť 4.2).

Sledovaním po zákroku sa nezistila významná korelácia medzi percentuálnym podielom nekrózy prostaty na základe vyšetrenia MRI na 7. deň a pravdepodobnosťou negatívnej biopsie prostaty.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia fázy III (PCM301)

V pivotnej otvorenej štúdií fázy III (PCM301) vykonanej v 10 európskych krajinách sa randomizovalo 413 pacientov do skupiny TOOKAD-VTP alebo skupiny AS.

Hlavnými kritériami na zaradenie do štúdie boli karcinóm prostaty s nízkym rizikom a s Gleasonovým skóre adenokarcinómu prostaty maximálne 3 + 3, dve až tri jadrá pozitívne na karcinóm a maximálna dĺžka jadra karcinómu 5 mm v ktoromkoľvek jadre (minimálne 3 mm u pacientov, ktorí mali len jedno pozitívne jadro), klinické štádium do T2a, $PSA \leq 10$ ng/ml, objem prostaty rovný alebo väčší ako 25 ml a menší ako 70 ml.

Hlavnými kritériami na vyradenie zo štúdie boli akákoľvek liečba karcinómu prostaty v súčasnosti alebo v minulosti, akýkoľvek chirurgický zákrok z dôvodu benígnej hypertrofie prostaty, očakávaná dĺžka života kratšia ako 10 rokov, zdravotný stav, ktorý vylučuje použitie celkovej anestézie.

Zákrok VTP zahŕňal 10-minútovú intravenóznou injekcie lieku TOOKAD v dávke 4 mg/kg, po ktorej nasledovalo osvetlenie laserovým svetlom s vlnovou dĺžkou 753 nm a energiou 200 J/cm vlákna počas 22 minút a 15 sekúnd pomocou intersticiálnych optických vlákien, ktoré boli transperineálne zavedené do prostaty. V prípade unilaterálneho ochorenia sa mala aplikovať fokálna liečba jedného laloka. V prípade bilaterálneho ochorenia (zisteného pri vstupe do štúdie alebo počas sledovania po zákroku) sa mala aplikovať bilaterálna liečba, a to buď simultánne alebo postupne. Bola povolená opakovaná liečba lalokov, u ktorých sa po 12-mesačnom sledovaní zistil pozitívny nález karcinómu.

Liečba AS zahŕňala sériové merania absolútnych hodnôt PSA a ultrazvukom navádzanú biopsiu prostaty v 12. a 24. mesiaci.

Štúdia mala dva primárne sledované parametre pre liečbu TOOKAD-VTP v porovnaní s liečbou AS:

- A: miera absencie jednoznačného karcinómu na základe histológie v 24. mesiaci,
- B: rozdiel v miere zlyhania liečby spojeného s pozorovanou progresiou ochorenia od karcinómu prostaty s nízkym rizikom po karcinóm prostaty so stredným alebo vyšším rizikom. Karcinóm prostaty so stredným/vyšším rizikom bol definovaný ako ktorýkoľvek z nasledujúcich prípadov: > 3 jadrá jednoznačne pozitívne na karcinóm, primárny alebo sekundárny Gleasonov vzor ≥ 4 , aspoň 1 jadro karcinómu s dĺžkou > 5 mm, $PSA > 10$ ng/ml v 3 po sebe idúcich meraniach, karcinóm prostaty štádia T3, metastáza, smrť súvisiaca s karcinómom prostaty.

Na začiatku mali všetci pacienti Gleasonovo skóre $\leq 3 + 3$.

V každej tabuľke sa takisto nachádzajú výsledky pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá (pacienti s unilaterálnym, nízkorizikovým, lokalizovaným karcinómom prostaty nezahŕňali pacientov s veľmi nízkym rizikom).

V tabuľke 2 sa uvádzajú východiskové charakteristiky podľa jednotlivých skupín.

Tabuľka 2: PCM301 – Východiskové charakteristiky podľa jednotlivých skupín v ITT-populácii a u pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá

Charakteristika	ITT-populácia		Pacienti spĺňajúci indikačné kritériá	
	Skupina TOOKAD-VTP n = 206	Skupina AS n = 207	Skupina TOOKAD-VTP n = 80	Skupina AS n = 78
Vek (roky)				
Priemer (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Rozmedzie: min.; max.	45;85	44;79	48;74	46;73
Pacienti starší ako > 75 rokov, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Unilaterálne ochorenie, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Bilaterálne ochorenie, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	neaplikovateľné	neaplikovateľné
Klinické štádiá				
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)
Celkový počet pozitívnych jadier				
Priemer (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Rozmedzie: min.; max.	1;3	1;3	1;3	1;3
Odhadovaný objem prostaty (ml)				
Priemer (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Rozmedzie: min.; max.	25;70	25;70	25;68	25;66
PSA (ng/ml)				
Priemer (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Rozmedzie: min.; max.	0,1;10,0	0,5;10,0	1,0;10,0	3,1;10,0

10 z 206 účastníkov randomizovaných na liečbu TOOKAD-VTP nedostalo liečbu z rôznych dôvodov vrátane odstúpenia zo štúdie, splnenia kritérií na vyradenie, nedodržovania liečby a iných zdravotných udalostí.

Tabuľka 3 popisuje primárne sledované parametre účinnosti v celej prostate a v liečenom laloku (ITT-populácia a pacienti spĺňajúci indikačné kritériá).

Tabuľka 3: PCM301 – Primárne sledované parametre účinnosti – celá prostata a liečené laloky* – ITT-populácia a pacienti spĺňajúci indikačné kritériá

Počet účastníkov	ITT-populácia		Pacienti spĺňajúci indikačné kritériá	
	Skupina TOOKAD- VTP n = 206	Skupina AS n = 207	Skupina TOOKAD- VTP n = 80	Skupina AS n = 78
A: Miera absencie jednoznačného karcinómu na základe histológie v 24. mesiaci				
Negatívna biopsia, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Negatívna biopsia liečeného laloku*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Žiadny výsledok biopsie, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Účastníci, ktorí podstúpili radikálnu liečbu, v dôsledku čoho chýbala biopsia, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Iné dôvody ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Pozitívna biopsia, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Pozitívna biopsia liečeného laloku*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Risk ratio (95 % IS) = 3,62 (2,50;5,26); hodnota p < 0,001 ^b Risk ratio (95 % IS) = 3,24 (2,41;4,36); hodnota p < 0,001 ^c Spomedzi 60 pacientov, ktorí podstúpili radikálnu liečbu, 5 pacientov podstúpilo biopsiu v 24. mesiaci ^d Napríklad: odstúpenie zo štúdie, zdravotný dôvod, odmietnutie zo strany účastníka ^e Risk ratio (95 % IS) = 4,39 (2,18;8,83); hodnota p < 0,001 ^f Risk ratio (95 % IS) = 4,61 (2,60;8,16); hodnota p < 0,001				
B: Rozdiel v miere zlyhania liečby spojeného s pozorovanou progresiou ochorenia				
Počet účastníkov s progresiou v 24. mesiaci, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progresia na Gleasonov vzor ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Počet účastníkov s progresiou v liečenom laloku* v 24. mesiaci, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Upravené hazard ratio (95 % IS) = 0,34 (0,24, 0,46), hodnota p \leq 0,001 ^h Upravené hazard ratio (95 % IS) = 0,31 (0,20, 0,50), hodnota p \leq 0,001 ⁱ Upravené hazard ratio (95 % IS) = 0,17 (0,12, 0,27), hodnota p \leq 0,001 ^j Upravené hazard ratio (95 % IS) = 0,11 (0,05, 0,25), hodnota p \leq 0,001				

* Liečený lalok (liečené laloky) v skupine AS boli definované ako laloky s ochorením na začiatku štúdie.

Sekundárnym cieľom bolo stanoviť rozdiel medzi týmito dvomi skupinami, pokiaľ ide o mieru následnej radikálnej liečby karcinómu prostaty. Z 58 pacientov s progresiou v skupine TOOKAD-VTP len 11 podstúpilo radikálnu liečbu, 18 pacientov podstúpilo druhý zákrok VTP a 29 nedostalo na konci štúdie žiadnu ďalšiu liečbu. Zo 121 pacientov s progresiou v skupine AS 54 podstúpilo radikálnu liečbu a 67 nedostalo na konci štúdie žiadnu aktívnu liečbu. Pacientom v skupine AS nebola ponúknutá následná liečba VTP. V rámci hodnotenia celkovej znášanlivosti 24 mesiacov po zaradení do štúdie boli pacienti, ktorí podstúpili radikálnu liečbu, takisto započítaní do hodnotenia príznakov prostaty a erektilnej funkcie.

Tabuľka 4: PCM301 – Počet účastníkov s radikálnou liečbou v 24. mesiaci – ITT-populácia a pacienti spĺňajúcich indikačné kritériá

Charakteristika	ITT-populácia		Pacienti spĺňajúci indikačné kritériá	
	Skupina TOOKAD-VTP n = 206	Skupina AS n = 207	Skupina TOOKAD-VTP n = 80	Skupina AS n = 78
Počet účastníkov, u ktorých sa začala radikálna liečba, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Počet účastníkov, u ktorých sa začala radikálna liečba po progresii, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Účinok na urologickú morbiditu (IPSS) a erektilnú funkciu (IIEF) po zákroku TOOKAD-VTP Ako je uvedené v tabuľke 5, medzinárodné skóre prostatických príznakov (International Prostate Symptomes Score, IPSS) v štúdiu PCM301 preukázalo mierny nárast 7 dní po zákroku VTP v ITT-populácii i u pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá. Tieto výsledky sa zlepšili v 3. mesiaci a v 6. mesiaci sa vrátili na hodnoty zo začiatku štúdie a ďalej sa zlepšovali až do 24. mesiaca. V skupine s aktívnym dohľadom (Active Surveillance, AS) sa skóre IPSS priebežne mierne zhoršovalo až do 24. mesiaca.

Tabuľka 5: PCM301 – Účinok na urologickú morbiditu (IPSS) – ITT-populácia a pacienti spĺňajúci indikačné kritériá

	ITT-populácia				Pacienti spĺňajúci indikačné kritériá			
	Skupina TOOKAD-VTP		Skupina AS		Skupina TOOKAD-VTP		Skupina AS	
	n	Priemerné skóre (SD)	n	Priemerné skóre (SD)	n	Priemerné skóre (SD)	n	Priemerné skóre (SD)
Začiatok	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
7. deň	180	14,8 (8,64)	neaplikovateľné		72	14,2 (8,89)	neaplikovateľné	
3. mesiac	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
6. mesiac	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
12. mesiac	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
24. mesiac*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Skóre v 24. mesiaci zahŕňajú pacientov, ktorí podstúpili radikálnu liečbu.

Ako je uvedené v tabuľke 6, v skupine VTP štúdie PCM301 došlo v ITT-populácii i u pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá 7 dní po zákroku VTP k značnému poklesu skóre týkajúceho sa erektilnej funkcie podľa dotazníka Medzinárodného indexu erektilnej funkcie (IIEF-15) s 15 otázkami; potom počas ďalších mesiacov nasledovalo zlepšenie až do 24. mesiaca.

Tabuľka 6: PCM301 – Účinnok na erektilnú funkciu (IIEF) – ITT-populácia a pacienti spĺňajúci indikačné kritériá

	ITT-populácia				Pacienti spĺňajúci indikačné kritériá			
	Skupina TOOKAD-VTP		Skupina AS		Skupina TOOKAD-VTP		Skupina AS	
	n	Priemerné skóre (SD)	n	Priemerné skóre (SD)	n	Priemerné skóre (SD)	n	Priemerné skóre (SD)
Začiatok	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
7. deň	165	11,5 (10,96)	neaplikovateľné		68	10,1 (10,82)	neaplikovateľné	
3. mesiac	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
6. mesiac	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
12. mesiac	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
24. mesiac*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*Skóre v 24. mesiaci zahŕňajú pacientov, ktorí podstúpili radikálnu liečbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lieku TOOKAD sa skúmali u 42 zdravých účastníkov mužského pohlavia (bez fotoaktívacie) a 70 pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty (po fotoaktívácii).

Distribúcia

U zdravých účastníkov mužského pohlavia bol priemerný distribučný objem v rozmedzí 0,064 – 0,279 l/kg pri dávkovaní didraselnej soli padeliporfínu 1,25 – 15 mg/kg, čo naznačuje distribúciu do mimobunkovej tekutiny. Podobný priemerný distribučný objem sa pozoroval u pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty liečených didraselnou soľou padeliporfínu v dávke 2 mg/kg a 4 mg/kg (0,09 – 0,10 l/kg v uvedenom poradí).

Didraselná soľ padeliporfínu sa vo veľkej miere viaže na proteíny ľudskej plazmy (99 %).

Štúdie *in vitro* naznačujú, liek TOOKAD pravdepodobne nie je substrátom prenášačov OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 alebo BSEP zodpovedných za vychytávanie v pečeni.

Biotransformácia

V štúdiách *in vitro* zameraných na metabolizmus sa pozoroval minimálny metabolizmus padeliporfínu v ľudských pečňových mikrozómoch a frakciách S9. V týchto štúdiách sa nepozorovali žiadne metabolity padeliporfínu.

Nevykonal sa žiadne štúdie *in vitro* ani *in vivo* s rádioaktívne značeným padeliporfínom. Preto sa nedá úplne vylúčiť možnosť určitého metabolizmu padeliporfínu *in vivo*.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že liek TOOKAD pravdepodobne nie je inhibítorom enzýmov CYP450.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že liek TOOKAD neinhibuje P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP a BSEP, ale mohol by inhibovať prenášače OATP1B1 a OATP1B3 (pozri časť 4.5).

Eliminácia

U zdravých účastníkov mužského pohlavia, ktorí sa liečili didraselnou soľou padeliporfínom v dávke 1,25 – 15 mg/kg, sa klírens didraselnej soli padeliporfínu pohyboval v rozmedzí 0,0245 –

0,088 l/h/kg. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa pri dávke didraselnej soli padeliporfínu 4 mg/kg odhaduje polčas na 1,19 h \pm 0,08. Podobné rozmedzie priemerného klírnsu sa pozorovalo u pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty liečených didraselnou soľou padeliporfínu v dávke 4 mg/kg a 2 mg/kg (0,04 – 0,06 l/h/kg v uvedenom poradí). U zdravých účastníkov bolo vylučovanie padeliporfínu močom veľmi nízke (< 0,2 % dávky). Vzhľadom na jeho molekulárnu hmotnosť a veľmi nízku mieru vylučovania molekuly močom je u ľudí najpravdepodobnejšou cestou eliminácie vylučovanie stolicou.

Populácia starších osôb

Do štúdií, v rámci ktorých sa hodnotila farmakokinetika, bolo zaradených veľmi málo pacientov starších ako 75 rokov, takže nie je známe, či je medzi týmito a mladšími pacientmi nejaký rozdiel (pozri časti 4.2 a 5.1).

Linearita/nelinearita

U zdravých účastníkov mužského pohlavia sa ukázalo, že hodnota C_{max} je pri dávke didraselnej soli padeliporfínu 1,25 – 15 mg/kg lineárna, čo pokrýva terapeutické rozmedzie.

Vplyvy kovariantov na farmakokinetické vlastnosti

U zdravých dobrovoľníkov a pacientov sa skúmal vplyv veku, hmotnosti a rasy.

Výsledky populačnej farmakokinetickej štúdie ukázali, že vek, rasa, zdravotný stav a markery pečňových funkcií pravdepodobne nemajú podstatný a biologicky významný vplyv na farmakokinetiku lieku TOOKAD.

Telesná hmotnosť pacientov (v rozmedzí 60 – 120 kg) mala malý vplyv na farmakokinetické parametre lieku TOOKAD pri dávkach didraselnej soli padeliporfínu do 5 mg/kg .

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Testovanie genotoxicity *in vitro* odhalilo, že padeliporfín má pri osvetlení ultrafialovým (UV) svetlom slabý potenciál navodiť klastogenitu, čo zodpovedá mechanizmu účinku (tvorba reaktívnych foriem kyslíka).

Ukázalo sa, že padeliporfín je v prítomnosti UVA žiarenia (*in vitro*) cytotoxický a u morčiat (*in vivo*) sa považuje za fototoxický.

Štúdie karcinogenity a reprodukčnej toxicity padeliporfínu sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E 421)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita lieku TOOKAD po rekonštitúcii v injekčnej liekovke pomocou 5 % roztoku glukózy sa preukázala počas 8 hodín pri teplote 15 °C – 25 °C a 5 °C ±3 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

TOOKAD 183 mg prášok na injekčný roztok

Injekčná liekovka jantárovej farby zo skla typu I, uzavretá gumovou zátkou s hliníkovou obrubou, zakrytá odklopiteľným modrým plastovým viečkom, obsahujúca 183 mg padeliporfínu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

TOOKAD 366 mg prášok na injekčný roztok

Injekčná liekovka jantárovej farby zo skla typu I, uzavretá gumovou zátkou s hliníkovou obrubou, zakrytá odklopiteľným bielym plastovým viečkom, obsahujúca 366 mg padeliporfínu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava roztoku sa má vykonať v prostredí s tlmeným svetlom.

Liek TOOKAD sa pripravuje rekonštitúciou prášku na injekčný roztok:

- s 20 ml 5 % roztoku glukózy v prípade lieku TOOKAD 183 mg,
- so 40 ml 5 % roztoku glukózy v prípade lieku TOOKAD 366 mg.

Injekčná liekovka sa má následne ľahkým krúživým pohybom premiešavať 2 minúty. Každý ml výsledného roztoku bude obsahovať 9,15 mg padeliporfínu. Injekčnú liekovku treba 3 minúty nechať vo zvislej polohe bez ďalšieho pretrepávania alebo pohybu. Keďže liek TOOKAD má fotosenzibilizujúce vlastnosti, obsah injekčnej liekovky sa má potom preniesť do nepriehľadnej injekčnej striekačky, ktorá sa má nechať 3 minúty vo zvislej polohe, aby zmizla všetka pena. Pri podaní lieku pacientovi sa má použiť injekčný filter s veľkosťou 0,22 µm a nepriehľadná hadička. Potom má nasledovať štandardný postup manipulácie s injekčnými striekačkami.

Rekonštituovaný roztok je tmavý. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní lieku pred použitím zodpovedá používateľ.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku TOOKAD na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí s príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Vzdelávací program je zameraný na zvyšovanie povedomia a poskytovanie informácií o prejavoch a príznakoch niektorých dôležitých identifikovaných rizík súvisiacich s padeliporfínom vrátane fotosenzitivity, ako aj informácií o existujúcich liečebných prístupoch (vrátane VTP pomocou lieku TOOKAD) pri liečbe tohto druhu karcinómu prostaty, o potenciálnych prínosoch, rizikách a nejasnostiach spojených so zákrokom VTP pomocou lieku TOOKAD.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek TOOKAD uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, ktorí pravdepodobne budú liek TOOKAD predpisovať a používať, dostali tento vzdelávací balíček resp. mali k nemu prístup:

- Sprievodca s informáciami pre pacientov,
- Usmernenie pre lekárov.

Sprievodca s informáciami pre pacientov týkajúci sa lieku TOOKAD má obsahovať tieto hlavné prvky:

- informácie o existujúcich liečebných prístupoch (vrátane zákroku VTP pomocou lieku TOOKAD) pri liečbe tohto druhu karcinómu prostaty,
- informácie o potenciálnych prínosoch, rizikách a nejasnostiach spojených so zákrokom VTP pomocou lieku TOOKAD vrátane nejasností týkajúcich sa dlhodobého prínosu lieku TOOKAD, dlhodobej bezpečnosti lieku TOOKAD a účinnosti/bezpečnosti prípadných ďalších vyžadovaných liečob, napríklad radikálnej prostatektómie,
- informácie o nežiaducich reakciách lieku a pravdepodobnosti ich výskytu vrátane erektilnej dysfunkcie, inkontinencie moču, retencie moču/zúženia močovej rúry a fotosenzitivity, ako aj o potrebe dodržiavať pravidlá ochrany pred svetlom 48 hodín po zákroku.

Usmernenie pre lekárov týkajúce sa lieku TOOKAD má obsahovať tieto hlavné prvky:

- prístupy (vrátane zákroku VTP pomocou lieku TOOKAD) pri liečbe tohto typu karcinómu prostaty a potenciálne prínosy, riziká a nejasnosti spojené so zákrokom VTP pomocou lieku TOOKAD:
 - treba uviesť, že údaje po dvoch rokoch od zákroku TOOKAD-VTP sú obmedzené, z čoho vyplýva, že údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti zákroku TOOKAD-VTP v súčasnosti nie sú dostupné,
 - informácie o účinnosti/bezpečnosti akejkoľvek potrebnej následnej liečby, napríklad radikálnej prostatektómie, v súčasnosti nie sú dostupné,
- vysvetliť, čo zákrok VTP zahŕňa, a to vrátane potreby dodržiavať pravidlá ochrany pacienta pred svetlom 48 hodín po zákroku z dôvodu fotosenzibilizujúceho účinku lieku TOOKAD, a poskytnúť kópiu písomnej informácie pre používateľa lieku TOOKAD pacientovi čakajúcemu na zákrok VTP,
- vysvetliť, aké vedľajšie účinky môže pacient očakávať a aká je pravdepodobnosť ich výskytu,
- vysvetliť zákrok a príslušné výsledky účinnosti a bezpečnosti lieku TOOKAD pomocou jednoduchého grafu, ktorý je súčasťou Sprievodcu s informáciami pre pacientov.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí v záujme ďalšieho skúmania dlhodobej účinnosti lieku TOOKAD a jeho vplyvu na progresiu ochorenia vrátane potenciálneho vplyvu na účinnosť následnej radikálnej liečby u pacientov s nízkorizikovým karcinómom prostaty, ako aj v záujme ďalšej charakterizácie dlhodobej bezpečnosti lieku TOOKAD, predložiť výsledky randomizovanej štúdie fázy 3 u pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty v porovnaní s aktívnym dohľadom (7-ročné sledovanie po zákroku vrátane dôkladnej štúdie biopsie) (PCM301 FU5).	Predloženie výsledkov záverečnej štúdie: 31. 12. 2020
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí v záujme ďalšieho skúmania dlhodobej účinnosti lieku TOOKAD a jeho vplyvu	Predloženie výsledkov

Popis	Termín vykonania
na progresiu ochorenia vrátane potenciálneho vplyvu na účinnosť následnej radikálnej liečby u pacientov s nízkorizikovým karcinómom prostaty (s výnimkou veľmi nízkorizikového), ako aj v záujme ďalšej charakterizácie dlhodobej bezpečnosti lieku TOOKAD, vykonať dlhodobú pozorovaciu kohortovú štúdiu u pacientov s unilaterálnym nízkorizikovým lokalizovaným karcinómom liečených pomocou liečby TOOKAD-VTP (CLIN1501 PCM401) a predložiť jej výsledky.	záverečnej štúdie: 31. 12. 2025

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

TOOKAD 183 mg prášok na injekčný roztok
padeliporfín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá liekovka obsahuje 183 mg padeliporfínu (vo forme didraselnej soli).
1 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 9,15 mg padeliporfínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: manitol

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1228/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

TOOKAD 183 mg prášok na injekčný roztok
padeliporfín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá liekovka obsahuje 183 mg padeliporfínu (vo forme didraselnej soli).
1 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 9,15 mg padeliporfínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: manitol

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1228/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

TOOKAD 366 mg prášok na injekčný roztok
padeliporfín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá liekovka obsahuje 366 mg padeliporfínu (vo forme didraselnej soli).
1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 9,15 mg padeliporfínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: manitol

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1228/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

TOOKAD 366 mg prášok na injekčný roztok
padeliporfín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá liekovka obsahuje 366 mg padeliporfínu (vo forme didraselnej soli).
1 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 9,15 mg padeliporfínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: manitol

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1228/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

TOOKAD 183 mg prášok na injekčný roztok TOOKAD 366 mg prášok na injekčný roztok

padeliporfín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je TOOKAD a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú TOOKAD
3. Ako používať TOOKAD
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TOOKAD
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TOOKAD a na čo sa používa

TOOKAD je liek, ktorý obsahuje padeliporfín (vo forme didraselnej soli). Používa sa na liečbu dospelých mužov, ktorí majú nízkorizikovú lokalizovanú rakovinu prostaty len v jednom laloku, pomocou techniky, ktorá sa nazýva fotodynamická liečba zacielená na cievy (Vascular-Targeted Photodynamic therapy, VTP). Liečba sa vykonáva v celkovej anestézii (s liekmi, ktoré vás uspia, aby ste necítili bolesť a necítili sa nepríjemne).

Na zavedenie vlákien na správne miesto v prostate sa používajú duté ihly. Po podaní sa liek TOOKAD musí aktivovať laserovým svetlom cez vlákno, ktoré zacieli svetlo na miesto výskytu rakoviny. Aktivovaný liek potom rakovinové bunky usmrť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú TOOKAD

TOOKAD sa nesmie použiť

- ak ste alergický na padeliporfín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste už podstúpili zákrok na liečbu benígnej hypertrofie prostaty vrátane transuretrálnej resekcie prostaty (TURP),
- ak sa liečite alebo ste sa už liečili na karcinóm prostaty,
- ak máte diagnostikovaný problém s pečeňou, ktorý sa nazýva cholestáza,
- ak u vás došlo k zhoršeniu zápalového ochorenia čriev postihujúceho konečník,
- ak nemôžete podstúpiť celkovú anestéziu alebo invazívne zákroky.

Upozornenia a opatrenia

Liek TOOKAD smie používať len personál vyškolený na vykonávanie zákroku VTP.

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- po zákroku VTP pociťujete akékoľvek podráždenie pokožky alebo problémy so zrakom alebo podráždenie očí,
- máte ťažkosti s dosiahnutím alebo udržaním erekcie,
- po zákroku VTP pociťujete nezvyčajnú bolesť,
- ak ste už niekedy mali problém so zúžením močovej rúry alebo s prietokom moču,
- u vás po zákroku VTP došlo k mimovoľnému úniku moču,
- máte aktívne zápalové ochorenie čriev alebo akýkoľvek stav, ktorý môže zvýšiť riziko vytvorenia neobvyklého prepojenia medzi konečníkom a močovou rúrou (rektouretrálna fistula),
- nemáte zrážanie krvi v norme,
- máte zníženú funkciu obličiek alebo dodržiavate diétu so zníženým obsahom draslíka.

Informácie z obdobia presahujúceho dva roky po zákroku VTP sú v súčasnosti obmedzené, preto v súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o tom, či je prínos zákroku TOOKAD-VTP dlhodobý.

Ak potrebujete ďalšiu liečbu, v súčasnosti existujú len obmedzené informácie o tom, či má zákrok TOOKAD-VTP vplyv na účinnosť a bezpečnosť iných liečebných postupov (ako je chirurgický zákrok na odstránenie prostaty alebo liečba ožarovaním).

Fotosenzitivita (zvýšená citlivosť na svetlo)

Silné svetlo môže v čase cirkulácie lieku TOOKAD v krvnom obehú vyvolať kožné reakcie a nepríjemný pocit v očiach.

Počas 48 hodín od zákroku sa vyhýbajte priamemu slnečnému žiareniu (vrátane toho, ktoré prechádza cez okno) a všetkým zdrojom jasného svetla, či už vonku alebo vnútri. Patria sem soláriá, jasné obrazovky počítačových monitorov (pozri bezpečnostné opatrenia uvedené nižšie) a svetlá zo zariadení používaných lekármi na vyšetrenie.

Opal'ovacie krémy vás neochránia pred druhom svetla (blízke infračervenému svetlu), ktoré môže po zákroku spôsobovať problémy.

Ak máte počas pobytu v nemocnici nepríjemný pocit v očiach alebo na pokožke, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre; môžu stlmiť svetlo a budú venovať zvýšenú pozornosť vašej ochrane pred umelým a prirodzeným svetlom.

Prvých 12 hodín po zákroku VTP

Po zákroku máte nosiť ochranné okuliare a budete pod lekárske dohľadom najmenej 6 hodín v miestnosti s tlmeným osvetlením.

Tím lekárov rozhodne o tom, či vás po zákroku prepustia z nemocnice v ten istý deň večer. Ak ste sa ešte úplne nezotavili z celkovej anestézie, možno bude potrebné, aby ste zostali v nemocnici aj cez noc – závisí to aj od vášho zdravotného stavu.

Musíte zostať v prostredí so zníženým osvetlením a nesmiete vystavovať pokožku a oči dennému svetlu. Používajte len žiarovky s maximálnym výkonom 60 wattov (v prípade obyčajných žiaroviek) alebo 6 wattov (v prípade LED-žiaroviek) alebo 12 wattov (v prípade úsporných fluorescenčných žiaroviek). Televíziu môžete sledovať zo vzdialenosti 2 metre a po 6 hodinách od zákroku môžete používať elektronické zariadenia, ako sú smartfóny, tablety a počítače. Ak potrebujete cez deň ísť von, musíte si obliecť ochranné oblečenie a okuliare s vysokou ochranou, ktoré vám ochránia pokožku a oči.

12 až 48 hodín po zákroku VTP

Za denného svetla môžete vyjsť von, ale len na zatienené miesta alebo len ak je zamračené. Musíte si obliecť tmavé oblečenie a dbať na ochranu rúk a tváre pred slnkom.

Po uplynutí 48 hodín od zákroku môžete znovu vykonávať všetky bežné činnosti a vystaviť sa priamemu slnečnému svetlu.

V klinických štúdiách nedostal liek TOOKAD žiaden pacient s ochorením súvisiacim s citlivosťou na svetlo, ako je porfýria, citlivosť na slnečné žiarenie v minulosti, fotosenzitívna dermatitída v minulosti. V dôsledku krátkeho trvania účinku lieku TOOKAD sa však očakáva, že ak budete dôsledne dodržiavať opatrenia týkajúce sa ochrany pred svetlom, riziko zvýšenej škodlivosti svetla (fototoxicity) bude nízke.

Riziko zvýšenej citlivosti očí na svetlo môže hroziť aj u pacientov, ktorí absolvovali vnútroočnú liečbu anti-VEGF (liekmi používané proti rastu nových krvných ciev). Ak ste už absolvovali liečbu VEGF, počas 48 hodín po injekčnom podaní lieku TOOKAD si musíte obzvlášť dávať pozor na ochranu očí pred svetlom. Súbežné použitie systémových inhibítorov VEGF a lieku TOOKAD sa neodporúča.

Fotosenzibilizujúce lieky (t. j. lieky, ktoré zvyšujú citlivosť na svetlo) nájdete aj v časti „Iné lieky a liek TOOKAD“.

Ťažkosti s dosiahnutím alebo udržaním erekcie

Krátko po zákroku sa môžu objaviť určité ťažkosti s dosiahnutím alebo udržaním erekcie, ktoré môžu pretrvávať aj viac ako 6 mesiacov.

Riziko poškodenia okolia prostaty

Vláčna, ktoré prenášajú svetlo, sa musia zaviesť takým spôsobom, aby bol svetlu vystavený celý lalok prostaty. Preto sa môže stať, že dôjde k určitému poškodeniu okolia prostaty. Zvyčajne ide o len o tuk v okolí prostaty, ktorý nie je dôležitý. Niekedy však môžu byť poškodené i orgány v okolí prostaty, napríklad močový mechúr a konečník. Obvykle sa tomu dá vyhnúť dôkladným naplánovaním, ale ak k tomu aj tak dôjde, existuje riziko vytvorenia neobvyklého prepojenia medzi konečníkom a močovým mechúrom alebo pokožkou. Je to veľmi zriedkavé.

Problémy spojené s močovou rúrou

Ak ste už niekedy mali zúženú močovú rúru alebo ťažkosti s prietokom moču, liečba môže zvýšiť riziko slabého prietoku a zadržiavania moču.

Inkontinencia moču (neschopnosť udržať moč)

Pozorovala sa krátkodobá inkontinencia moču, ktorá môže byť dôsledkom infekcie močových ciest alebo nutkania spôsobeného podráždením močovej rúry vplyvom zákroku. Tento stav ustúpi sám alebo po liečbe infekcie.

Aktívne zápalové ochorenie čriev

Ak máte aktívne zápalové ochorenie čriev alebo akýkoľvek stav, ktorý môže zvýšiť riziko vytvorenia neobvyklého prepojenia medzi konečníkom a močovou rúrou (rektouretrálna fistula), liečbu vám môžu podať len po dôkladnom zvážení.

Zrážanie krvi mimo normy

Pacienti, ktorí majú zrážanie krvi mimo normy, môžu v dôsledku zavedenia ihiel potrebných na umiestnenie vlákien, ktorými prechádza laserové svetlo, nadmerne krváčať. Môže to spôsobiť tvorbu modrín, prítomnosť krvi v moči a/alebo lokálnu bolesť. Neočakáva sa však, že by toto neobvyklé zrážanie krvi malo vplyv na účinnosť liečby. Napriek tomu sa pred zákrokom VTP a v období bezprostredne po ňom odporúča vysadiť lieky, ktoré ovplyvňujú zrážanie krvi.

Účinky antikoagulancií a antiagregancií nájdete aj v časti „Iné lieky a liek TOOKAD“.

Pacienti na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka

Tento liek obsahuje draslík. Jedna dávka lieku TOOKAD spravidla obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka. Pacienti s hmotnosťou vyššou ako 115 kg však dostanú viac ako 1 mmol draslíka. Má sa to vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka, u ktorých by sa zvýšenie hladiny draslíka v sére mohlo považovať za škodlivé.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nesmie podávať deťom a dospievajúcim do 18 rokov.

Iné lieky a TOOKAD

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky (najmä lieky, ktoré zvyšujú citlivosť na svetlo alebo ktoré ovplyvňujú zrážanie krvi) sa môžu s liekom TOOKAD vzájomne ovplyvňovať a pred použitím lieku TOOKAD sa musia prestať užívať. Po zákroku VTP možno bude takisto potrebné, aby ste niektoré lieky niekoľko dní neužívali. Lekár vám tiež poradí, ktoré lieky sa môžu nahradiť (ak je to potrebné) a kedy sa môžu tieto lieky po zákroku VTP znovu začať užívať.

Lekár vám môže odporučiť, aby ste dočasne prestali užívať tieto druhy liekov:

Lieky, ktoré môžu zvýšiť citlivosť na svetlo:

- niektoré antibiotiká na liečbu infekcií (tetracyklíny, sulfónamidy, chinolóny),
- niektoré lieky na liečbu psychických ochorení (fenotiazíny),
- niektoré lieky na liečbu cukrovky 2. typu (deriváty sulfonylmočoviny, ktoré znižujú hladinu glukózy v krvi),
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, opuchu, zlyhávania srdca alebo obličiek (tiazidové diuretiká),
- liek na liečbu plesňových infekcií (grizeofulvín),
- liek na liečbu nepravidelnej činnosti srdca (amiodarón).

Tieto lieky sa majú prestať užívať aspoň 10 dní pred zákrokom s liekom TOOKAD a nemajú sa užívať minimálne 3 dni po zákroku, alebo ich treba nahradiť inými liekmi, ktoré nezvyšujú citlivosť na svetlo. Ak nie je možné nejaký z týchto liekov vysadiť (napríklad amiodarón), môže sa vyskytnúť zvýšená citlivosť a budete sa musieť dlhšie chrániť pred svetlom.

Antikoagulanciá (lieky, ktoré zabraňujú zrážaniu krvi)

Tieto lieky (napr. acenokumarol, warfarín) sa musia prestať užívať aspoň 10 dní pred zákrokom VTP s liekom TOOKAD.

Antiagreganciá (lieky, ktoré znižujú zhlukovanie (zliepanie) doštičiek v krvi, a tým aj zrážanie krvi)

Tieto lieky (napr. kyselina acetylsalicylová) sa musia prestať užívať aspoň 10 dní pred zákrokom VTP s liekom TOOKAD a znovu sa môžu začať užívať najskôr 3 dni po zákroku.

Iné lieky, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s liekom TOOKAD

V deň podania lieku TOOKAD a aspoň 24 hodín po jeho podaní sa treba vyhnúť použitiu liekov, ako je repaglinid, atorvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín, bosentán a glyburid.

Antikoncepcia

Vy, váš partner (vaša partnerka) alebo obidvaja musíte počas 90 dní po zákroku VTP používať účinnú formu antikoncepcie, aby nedošlo k otehotneniu partnerky. Lekár vám poskytne informácie o metódach antikoncepcie a o tom, ako dlho ich používať. Ak počas troch mesiacov po liečbe vaša partnerka otehotnie, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

Liek TOOKAD nie je určený na liečbu žien.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek TOOKAD nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na to, že zákrok zahŕňa celkovú anestéziu, nevykonávajte počas 24 hodín od podania celkovej anestézie zložité úkony, napríklad vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

3. Ako používať liek TOOKAD

Liek TOOKAD je určený len na použitie v nemocnici. Smie ho používať len personál vyškolený na vykonávanie zákroku VTP.

Dávka

Odporúčaná dávka lieku TOOKAD je jedna dávka 3,66 mg/kg telesnej hmotnosti, podaná injekciou do žily. Podávanie injekcie trvá 10 minút.

Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov týkajúce sa rekonštitúcie lieku TOOKAD pred injekčným podaním sú uvedené v časti „Rekonštitúcia lieku TOOKAD prášok na injekčný roztok“.

Liečiť sa bude len ten lalok, ktorý je postihnutý rakovinou. Ďalšie zákroky VTP na prostate sa neodporúčajú.

Zárok VTP

Deň pred zákrokom VTP a na jeho začiatku sa vykonáva príprava konečníka, aby sa vyčistil. Lekár vám môže predpísať antibiotiká na prevenciu infekcie a alfablokátory (lieky na prevenciu ťažkostí s močením). Pred zákrokom VTP vás uspia celkovou anestéziou. Pomocou dutých ihliel sa do prostaty zavedú vlákna, ktoré prenášajú laserové svetlo. Liek TOOKAD sa aktivuje ihneď po injekčnom podaní ožiarením svetlom z vlákien pripojených k laserovému prístroju.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Zavedenie ihliel do prostaty a zavedenie močového katétra pri zákroku môžu byť navyše spojené s ďalšími vedľajšími účinkami.

Pri použití lieku TOOKAD i zákroku VTP sa môžu objaviť vedľajšie účinky.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, **ihneď to oznámte svojmu lekárovi:**

- zadržiavanie moču (nedokážete sa vymočiť). Niekoľko dní po zákroku VTP môžu mať niektorí pacienti ťažkosti s močením (slabý prúd moču v dôsledku zúženia močovej trubice) alebo nemôžu močiť vôbec. Môže si to vyžadovať zavedenie katétra do močového mechúra cez penis, pričom zostane katéter zavedený niekoľko dní až týždňov, aby bol možný odtok moču,
- po zákroku sa môže objaviť horúčka, bolesť a opuch v oblasti operácie. Môže ísť o prejavy infekcie močových ciest, prostaty alebo pohlavnej sústavy. V takom prípade sa obráťte na svojho lekára, lebo možno budete potrebovať ďalší rozbor krvi alebo moču a liečbu antibiotikami. Tieto infekcie sa zvyčajne ľahko liečia.

Okrem vedľajších účinkov uvedených vyššie sa môžu vyskytnúť aj ďalšie vedľajšie účinky.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- problémy alebo bolesť pri močení (vrátane bolesti alebo nepríjemného pocitu pri močení, bolesti močového mechúra, nutkania na močenie alebo častejšieho alebo nočného močenia, mimovoľného úniku moču),
- sexuálne problémy (vrátane ťažkostí s dosiahnutím alebo udržaním erekcie, zlyhania ejakulácie, straty chuti na pohlavný styk alebo bolesti počas pohlavného styku),
- krv v moči (hematúria),
- poranenie hrádze (perinea) vrátane tvorby modrín na koži, v blízkosti miesta zavedenia ihliel do prostaty, bolesti a citlivosti,
- bolesť a nepríjemný pocit v pohlavných orgánoch (zápal semenníkov alebo nadsemenníkov, bolesť v dôsledku zápalu alebo zjazvenia prostaty).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- anorektálny diskomfort (neprijemný pocit v blízkosti análneho otvoru a vnútri análneho otvoru), hemoroidy (zlatá žila), proktalgia (bolesť v oblasti análneho otvoru),
- črevné ťažkosti (vrátane hnačky a občasného špinenia),
- celková a muskuloskeletálna bolesť (bolesť svalov/kostí, bolesť na koncoch končatín, bolesť chrbta alebo krvácanie do kĺbov,
- hematospermia (prítomnosť krvi v ejakuláte),
- vysoký krvný tlak,
- zvýšenie hladiny tukov v krvi, zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy, zvýšenie počtu bielych krviniek, zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy, zníženie hladiny draslíka, zvýšenie hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA),
- kožná reakcia, erytém (začervenanie), vyrážka, suchosť, svrbenie, úbytok kožného farbiva,
- výsledky testov zrážania krvi mimo normy,
- neprijemný pocit v oblasti brucha,
- únava (vyčerpanosť).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- závrat, pád,
- bolesť hlavy,
- senzorická porucha, mravčenie (pocit lezenia mravcov po koži alebo pod ňou),
- podráždenie očí, fotofóbia (precitlivenosť na svetlo),
- námahové dyspnoe (nadmerná dýchavičnosť počas cvičenia alebo po ňom),
- poruchy nálady,
- úbytok hmotnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TOOKAD

Tento liek nebudete musieť uchovávať. Za uchovávanie tohto lieku je zodpovedný špecialista.

Nasledujúce informácie sú určené len pre špecialistu.

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajú vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo TOOKAD obsahuje

- Liečivo je padeliporfín.

Každá injekčná liekovka lieku TOOKAD 183 mg obsahuje 183 mg padeliporfínu (vo forme draselnej soli).

Každá injekčná liekovka lieku TOOKAD 366 mg obsahuje 366 mg padeliporfínu (vo forme draselnej soli).

1 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 9,15 mg padeliporfínu.

- Ďalšia zložka je manitol.

Ako vyzerá liek TOOKAD a obsah balenia

Liek TOOKAD je tmavý prášok.

Každá škatuľa lieku TOOKAD 183 mg prášok na injekčný roztok obsahuje sklenenú injekčnú liekovku jantárovej farby s modrým viečkom.

Každá škatuľa lieku TOOKAD 366 mg prášok na injekčný roztok obsahuje sklenenú injekčnú liekovku jantárovej farby s bielym viečkom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Steba Biotech S.A.

7 Place du Théâtre

L-2613 Luxembourg

Luxembursko

Výrobca

Praxis Pharmaceutical S.A.

C/ Hermanos Lumiere 5

Parque Tecnológico de Álava (Miñano)

Vitoria-Gasteiz

01510 Alava

Španielsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Rekonštitúcia lieku TOOKAD prášok na injekčný roztok

Roztok sa musí pripravovať v prostredí s tlmeným svetlom z dôvodu fotosenzibilizujúcich vlastností lieku.

1. Rekonštituujte roztok pridaním:
 - v prípade lieku TOOKAD 183 mg: **20 ml** 5 % roztoku glukózy do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok,
 - v prípade lieku TOOKAD 366 mg: **40 ml** 5 % roztoku glukózy do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok.
2. Ľahkým krúživým pohybom premiešavajte obsah injekčnej liekovky 2 minúty. Konečná koncentrácia roztoku je 9,15 mg/ml.
3. Injekčnú liekovku nechajte 3 minúty vo zvislej polohe bez ďalšieho pretrepávania alebo pohybu.
4. Obsah injekčnej liekovky preneste do nepriehľadnej injekčnej striekačky.
5. Nepriehľadnú injekčnú striekačku nechajte 3 minúty vo zvislej polohe, aby zmizla všetka pena.
6. Na injekčnú striekačku nasadzte injekčný filter s veľkosťou 0,22 µm.
7. K filtru pripojte nepriehľadnú hadičku.

Rekonštituovaný infúzny roztok je tmavý.

Osvetlenie na fotoaktíváciu lieku TOOKAD

Ihneď po injekčnom podaní sa liek TOOKAD lokálne aktivuje laserovým svetlom s vlnovou dĺžkou 753 nm, ktoré sa prenáša cez intersticiálne optické vlákna z laserového zariadenia s výkonom 150 mW/cm vlákna, pričom sa aplikuje energia 200 J/cm počas 22 minút a 15 sekúnd.

Umiestnenie optického vlákna sa musí naplánovať na začiatku zákroku pomocou softvéru na navádzanie liečby. Optické vlákna sa vyberajú počas zákroku a do prostaty sa umiestňujú transperineálne a pod ultrazvukovým navádzaním s cieľom dosiahnuť v cieľovom tkanive index svetelnej hustoty (Light Density Index, LDI) ≥ 1 .

Podmienky na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajú sa vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii v injekčnej liekovke pomocou 5 % roztoku glukózy sa chemická a fyzikálna stabilita lieku TOOKAD preukázala počas 8 hodín pri teplote 15 °C – 25 °C a 5 °C ± 3 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ.