

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOOKAD 183 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

TOOKAD 366 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄ

TOOKAD 183 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää padeliporfiinin dikaliumsuolaa määrän, joka vastaa 183 milligrammaa padeliporfiinia.

TOOKAD 366 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää padeliporfiinin dikaliumsuolaa määrän, joka vastaa 366 milligrammaa padeliporfiinia.

Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 9,15 milligrammaa padeliporfiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Kylmäkuivattu kuiva-aine on tummaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TOOKAD on tarkoitettu käytettäväksi yksilääkehoitona aikuisilla potilailla, joilla on aiemmin hoitamaton, yksipuolinen, matalariskinen eturauhasen adenokarsinooma ja joiden elinajanodote on vähintään kymmenen vuotta. Muut edellytykset ovat seuraavat:

- kliininen levinneisyysaste T1c tai T2a,
- Gleason-luokka ≤ 6 , jotka perustuvat korkean resoluution biopsiastategiaan,
- PSA ≤ 10 ng/mL,
- kolme syövän osalta positiivista paksuneulanäytettä, joiden enimmäispituus on viisi millimetriä missä tahansa paksuneulanäytteessä, TAI 1–2 syövän osalta positiivista paksuneulanäytettä, joissa syövän osuus on vähintään 50 prosenttia missä tahansa paksuneulanäytteessä tai PSA-pitoisuus on vähintään 0,15 ng/ml/cm³.

4.2 Annostus ja antotapa

TOOKAD on tarkoitettu ainoastaan sairaalakäyttöön. Vain verisuoniin kohdistuvaan fotodynaamiseen hoitoon (Vascular-Targeted Photodynamic) koulutettu henkilöstö saa käyttää sitä.

Annostus

TOOKADin suositeltu annostus on yksi kerta-annos, jossa on 3,66 milligrammaa padeliporfiinia kilogrammaa kohti.

TOOKAD annetaan osana paikallista fotodynaamista hoitoa. Fotodynaaminen toimenpide suoritetaan yleisanestesiassa peräruiskeen antamisen jälkeen. Profylaktisia antibiootteja ja alfasalpaajia voidaan määrätä lääkärin harkinnan mukaan.

Eturauhasen saman lohkon hoitamista uudelleen tai vastakkaisen lohkon peräkkäistä hoitoa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla ei ole tietoja potilaista, joilla on maksan vajaatoiminta. Padeliporfiinille altistumisen oletetaan lisääntyvän ja/tai pitkittyvän potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. TOOKADia on käytettävä varoen potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

TOOKADin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joille on diagnosoitu kolestaasi (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

TOOKADia erittyy munuaisten kautta erittäin vähän, joten annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia. Se on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa näillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

TOOKADin käyttö pediatrisilla potilailla matalariskisen paikallisen eturauhassyövän hoidossa ei ole merkityksellistä.

Antotapa

TOOKAD on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Katso kohdasta 6.6 ohjeet TOOKADin saattamisesta käyttövalmiiksi ennen sen antoa.

TOOKADin valaisu valoaktivointia varten

Liuos annetaan injektiona laskimoon kymmenen minuutin ajan. Sen jälkeen eturauhanen valaistaan välittömästi 22 minuutiksi ja 15 sekunniksi 753 nanometrin laservalolla, joka välitetään interstitiaalisten optisten kuitujen avulla laserlaitteesta, jonka teho on 150 mW kuitusenttimetriä kohti ja joka tuottaa energiaa 200 J/cm.

Optisen kuidun sijoittaminen on suunniteltava toimenpiteen alussa käyttämällä hoidonohjausohjelmaa. Toimenpiteen aikana optisten kuitujen määrä ja pituus valitaan eturauhasen muodon ja koon perusteella. Optiset kuidut sijoitetaan transperineaalisesti eturauhaseen ultraääniohjauksessa siten, että kohdekudoksen valon tiheyden indeksiksi (LDI) saadaan vähintään 1. Hoitoa ei tule antaa potilaille, joilla LDI on alle 1 (ks. kohta 5.1).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kaikki aiemmat eturauhastoimenpiteet, joissa virtsaputken sisäinen sulkijalihas on voinut vaurioitua, mukaan lukien eturauhasen höyläysleikkaus (TURP) eturauhasen hyvälaatuiseen liikakasvun yhteydessä.

Meneillään oleva tai aiempi eturauhassyövän hoito.

Potilaat, joilla on diagnosoitu kolestaasi.

Peräsuolen alueella esiintyvän tulehduksellisen suolistosairauden paheneminen (ks. kohta 4.4).

Kaikki sairaudet, jotka estävät yleisanestesian tai invasiivisten toimenpiteiden tekemisen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimen paikallistaminen

Kasvain on ennen hoitoa paikallistettava täsmällisesti ja vahvistettava yksipuoliseksi käyttämällä korkean resoluution biopsiastategioita, jotka perustuvat nykyiseen parhaaseen käytäntöön, kuten monen parametrin magneettikuvaukseen perustuvia strategioita tai mallipohjaisia biopsiatoimenpiteitä.

Molempien eturauhaslohkojen samanaikaiseen hoitoon liittyi kliinisissä tutkimuksissa odotettua huonompia tuloksia, eikä sitä tule siksi tehdä.

Samanaikaisen lohkon uudelleen hoitamista tai vastakkaisen lohkon peräkkäistä hoitoa ei ole tehty riittävän monelle potilaalle, jotta voitaisiin määrittää toisen TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä tehdyn toimenpiteen teho ja turvallisuus.

TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä tehdyn toimenpiteen jälkeinen seuranta

Tietoja yli kahden vuoden kuluttua TOOKAD-hoidon antamisesta otetuista biopsioista on vähän, joten pitkän aikavälin tehoa ei ole vahvistettu. Hoidetun lohkon seurantabiopsioissa on löydetty jäännöksiä kasvaimesta 12 ja 24 kuukauden jälkeen, tavallisesti hoidetun kohdan ulkopuolella mutta satunnaisesti myös kuolion nekroosialueella.

TOOKAD-hoidon jälkeisen paikallisen arpeutumisen pitkän aikavälin tuloksista ja mahdollisista seurauksista on rajallisesti tietoa, mikäli sairaus on edennyt.

Tällä hetkellä TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon on osoitettu voivan lykätä radikaalin hoidon tarvetta ja hoitoon liittyvää toksisuutta. Tarvitaan pidempää seurantaa, jotta voidaan määrittää, johtaako TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annettu hoito tiettyjen potilaiden pysyvään paranemiseen.

TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon jälkeen potilaille olisi tehtävä tuseeraus (DRE), ja heidän seerumin PSA-pitoisuuttaan olisi seurattava. Tähän kuuluu muun muassa PSA-pitoisuuden muuttumisen arviointi (PSA-pitoisuuden kaksinkertaistumisaika ja PSA-pitoisuuden muuttumisen nopeus). PSA-pitoisuus on mitattava kolmen kuukauden välein kahtena ensimmäisenä vuonna fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen ja sen jälkeen kuuden kuukauden välein PSA-pitoisuuden muuttumisen arvioimiseksi (PSA-pitoisuuden kaksinkertaistumisaika (DT) ja PSA-pitoisuuden muuttumisen nopeus). Tuseeraus suositellaan tehtäväksi vähintään kerran vuodessa ja useammin, jos se on kliinisesti perusteltua. Koepala suositellaan otettavaksi rutiininomaisesti 2–4 vuoden jälkeen ja seitsemän vuotta fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen, minkä lisäksi otetaan tarvittaessa kliiniseen tai PSA-pitoisuuden arviointiin perustuvat koepalat. Moniparametrinen magneettikuvausta voidaan käyttää päätöksenteossa apuna, mutta sillä ei tällä hetkellä voida korvata koepalan ottoa. Mikäli biopsiatulos on positiivinen, potilaiden, joiden sairaus ylittää matalan riskin rajan (eli Gleason-luokka on yli 6, positiivisia näytteitä on yli kolme tai yhden näytteen pituus on yli viisi millimetriä), on potilaalle annettava hoitosuositus radikaaliin hoitoon.

Radikaali hoito fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen

Toimenpidettä seuraavan radikaalin hoidon (leikkaus tai sädehoito) turvallisuus ja teho ovat epävarmoja. TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon jälkeisen radikaalin eturauhasen poiston turvallisuudesta ja tehosta on saatavilla vain vähän tietoa. Pienissä leikkaustutkimuksissa on ilmoitettu T3-kasvaimista, positiivisista marginaaleista ja impotenssista. Eurooppalaisen vaiheen III keskeisen, 24 kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana yhdellekään potilaalle ei annettu radikaaliannoksista sädehoitoa TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon jälkeen.

Valoherkkyys

TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon jälkeen potilaalla voi olla iholle ja silmiin kohdistuvan valoherkkyden riski valolle altistuessaan.

Kaikkien potilaiden on tärkeää noudattaa valoon liittyviä varotoimenpiteitä 48 tuntia toimenpiteen jälkeen. Näin pienennetään ihon ja silmien vaurioitumista koskevaa riskiä.

Potilaiden on vältettävä suoraa altistumista auringonvalolle (myös ikkunoiden läpi) ja kaikille kirkkaille valonlähteille sekä sisällä että ulkona. Tämä sisältää auringonoton, kirkkaat tietokonenäytöt ja lääketieteelliset tutkimusvalot, kuten oftalmoskoopit, otoskoopit ja endoskopiaalaitteet, 48 tuntia fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen.

Aurinkovoiteet eivät suojaa lähes-infrapunavalon aallonpituiselta valolta eivätkä siten anna riittävää suojaa.

Jos potilas ilmoittaa sairaalahoidon aikana epämukavasta tunteesta iholla tai silmissä, valaistuksen määrää on vähennettävä ja potilaalle on annettava lisäsuojaa keino- ja luonnonvaloa vastaan.

Ensimmäiset 12 tuntia fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen

Potilaan on pidettävä suojalaseja, ja hänet on pidettävä sairaalassa tarkkailussa vähintään kuusi tuntia himmeästi valaistussa huoneessa.

Potilas voidaan kotiuttaa saman päivän iltana lääkärin harkinnan mukaan.

Potilaan on pysyteltävä himmeästi valaistussa ympäristössä, eivätkä iho ja silmät saa altistua suoraan päivänvalolle. Potilas saa käyttää vain enimmäistehoitaan 60 watin hehkulamppuja tai vastaavia (esim. kuuden watin LED-lamppuja tai 12 watin energiansäästölamppuja).

Potilas voi katsoa televisiota kahden metrin päästä, ja kuuden tunnin kuluttua toimenpiteestä hän voi käyttää elektronisia laitteita, kuten älypuhelimia, tabletteja ja tietokoneita. Jos potilaan on mentävä ulos päivänvalolla, hänen on käytettävä suojavaatteita ja erittäin tehokkaita suojalaseja ihonsa ja silmiensä suojana.

12–48 tuntia fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen

Potilas voi mennä ulos päivänvalolla mutta vain varjoisille alueille tai pilvisellä säällä. Hänellä on oltava tumma vaatetus, ja hänen on varottava käsien ja kasvojen altistamista auringolle.

Potilas voi jatkaa normaalia elämää ja altistaa itsensä suoralle auringonvalolle 48 tunnin kuluttua toimenpiteestä.

Kliinisissä tutkimuksissa TOOKADia ei ole annettu potilaille, joilla on valoherkkä ihotulehdus, ihosairauksia, kuten porfyria, tai aiempaa herkkyttä auringonvalolle. TOOKADin lyhytkestoinen vaikutus kuitenkin tarkoittaa, että valotoksisuuden lisääntymisen riskin odotetaan olevan vähäinen, jos kyseiset potilaat noudattavat tunnollisesti valolle altistumista koskevia varotoimia.

Potilailla, jotka ovat saaneet silmänsisäistä VEGF:n estäjillä annettavaa hoitoa, voi olla silmän valoherkkyyden lisäriski. Aiemmin VEGF-hoitoa saaneiden potilaiden on suojattava silmänsä valolta erityisen huolellisesti 48 tunnin ajan TOOKAD-injektion jälkeen. VEGF:n estäjiä ei suositella käytettäväksi yhtä aikaa TOOKADin kanssa.

Katso kohdasta 4.5 yhteisvaikutukset valolle herkistävien lääkevalmisteiden kanssa.

Erektiohäiriö

Erektiohäiriö voi ilmaantua, vaikka radikaali eturauhasen leikkaus vältetään.

Jonkinasteinen erektiohäiriö on mahdollinen pian toimenpiteen jälkeen, ja se voi kestää yli kuusi kuukautta (ks. kohta 4.8).

Eturauhasen ulkopuolinen kuolio

Periprostaattisessa rasvassa voi olla eturauhasen ulkopuolista nekroosia, johon ei liity kliinisiä oireita.

Liiallista eturauhasen ulkopuolista nekroosia esiintyi laserin epäasianmukaisen kalibroinnin tai valokuitujen sijoittamisen vuoksi (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi viereisiin rakenteisiin rajoittuvissa elimissä, kuten virtsarakossa ja/tai peräsuolella, on mahdollinen vaurioriski sekä peräsuolen ja

virtsaputken tai ulkopuolisen fistelin kehittymisen riski. Yhdessä tapauksista virtsaputken fisteli kehittyi kuidun virheellisen sijoittamisen vuoksi.

Laitteet on kalibroitava huolellisesti ja käytettävä hoidonohjausohjelmaa, jotta kliinisesti merkittävien eturauhasen ulkopuolisten nekroosien riskiä voidaan pienentää.

Virtsaumpi / virtsaputken ahtauma

Potilailla, joilla on ollut aiemmin virtsaputken ahtauma tai ongelmia virtsasuihkun kanssa, voi olla lisääntynyt virtsasuihkun heikentymisen tai virtsaummen riski TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä tehdyn toimenpiteen jälkeen. Virtsaummen on välittömästi toimenpiteen jälkeen katsottu johtuvan ohimenevästä eturauhasen turvotuksesta, ja tavallisesti sen yhteydessä tarvittiin vain lyhytaikainen uudelleenkatetrusointi.

Virtsaputken ahtaumasta johtuva heikko virtsasuihku kehittyi muutamia kuukausia toimenpiteen jälkeen. Tietyissä tapauksissa bulbaarisen sijainnin perusteella voitiin päätellä, että ahtauma johtui virtsaputken katetrusoinnista. Toisissa tapauksissa virtsaputken ahtauma on voinut olla TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä tehdystä toimenpiteestä johtuvan nekroosin myöhempi seuraus.

Ahtauman riski voi kasvaa TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä tehdyn toimenpiteen jälkeen potilailla, joilla on jo entuudestaan ahtauma (ks. kohta 4.8). Tällaisia potilaita ei ollut kliinisissä tutkimuksissa.

Virtsankarkailu

Sulkijalihaksen vaurioitumisen riskiä voidaan pienentää suunnittelemalla kuidun sijoittaminen huolellisesti käyttämällä hoidonohjausohjelmaa. Vakava pitkäaikainen virtsankarkailu havaittiin potilaalla, jolle oli tehty aiemmin eturauhasen höyläysleikkaus (TURP). Tämän tapahtuman ei katsottu liittyvän virheelliseen toimenpiteeseen vaan pikemminkin sisäisessä sulkijalihaksessa olevaan vaurioon, joka johtui eturauhasen höyläyksestä. TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä tehty toimenpide on vasta-aiheinen potilailla, joille on tehty aiemmin eturauhastoimenpiteitä, joissa sisäinen sulkijalihas on voinut vaurioitua, mukaan lukien eturauhasen höyläysleikkaus (TURP) hyvälaatuisen eturauhasen liikakasvun yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Tulehduksellinen suolistosairaus

TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä tehty toimenpide on tehtävä vasta huolellisen kliinisen arvioinnin jälkeen potilaille, joilla on ollut aiemmin peräsuolen alueella esiintyvä aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus tai muu sairaus, joka voi lisätä peräsuolen tai virtsaputken fistelin muodostumisen riskiä (ks. kohta 4.3).

Käyttö potilailla, joiden veri hyytyy epänormaalisti

Potilaille, joiden veri hyytyy epänormaalisti, voi kehittyä liiallista vuotoa valokuitujen sijoittamisessa tarvittavien neulojen sisääntöntämisen vuoksi. Tämä voi myös aiheuttaa mustelmia, verivirtsaisuutta ja/tai paikallista kipua. Hyytymisen viivästyminen ei odoteta vähentävän TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon tehoa. On kuitenkin suositeltavaa lopettaa hyytymiseen vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö ennen fotodynaamista toimenpidettä ja vähäksi aikaa heti sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Käyttö potilailla, joilla rajoitetaan kaliumin saantia ruoasta

Lääkevalmiste sisältää kaliumia, ja yleisesti annos (3,66 mg/kg) on alle 1 millimoolia (39 mg) eli periaatteessa ”kaliumiton”. Tämä kuitenkin ylittyy yli 115 kiloa painavilla potilailla. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, tai potilailla, joilla rajoitetaan kaliumin saantia ruoasta, koska seerumin kaliumpitoisuuden lisääntyminen olisi haitallista (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajat

In vitro -tutkimusten mukaan TOOKAD ei terapeuttisina pitoisuuksina todennäköisesti estä sytokromi P450 -entsyymejä, mutta se voi estää OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajia (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutuksen laajuutta ei ole tutkittu kliinisesti, mutta OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajien kanssa samaan aikaan annettujen substraattien plasmapitoisuuden ohimenevää suurenemista ei voida sulkea pois. Sellaisten lääkevalmisteiden käyttöä, jotka ovat OATP1B1- tai OATP1B3-kuljettajien substraatteja (repaglinidi, atorvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini, bosentaani ja glyburide) ja joiden osalta on havaittu pitoisuudesta riippuvaisia vakavia haittavaikutuksia, on vältettävä TOOKAD-injektion antopäivänä ja vähintään 24 tuntia antamisen jälkeen. Yleensäkin muiden lääkkeiden samanaikaisessa antamisessa on oltava varovainen, ja tiivistä seuranta suositellaan.

Valolle herkistävät aineet

Lääkeaineiden, joilla on mahdollisia valolle herkistäviä ominaisuuksia (kuten tetrasykliinit, sulfonamidit, kinolonit, fenotiatsiinit, sulfonyyliureaoiden ryhmään kuuluvat hypoglykeemiset aineet, tiatsididiureetit, griseofulviini tai amiodaroni), käyttö olisi lopetettava vähintään kymmenen päivää ennen TOOKADilla tehtävää toimenpidettä ja vähintään kolmeksi päiväksi toimenpiteen jälkeen, tai korvattava muulla lääkkeellä, jolla ei ole valolle herkistäviä ominaisuuksia. Jos valolle herkistävän lääkevalmisteen (kuten amiodaronin) käyttöä ei ole mahdollista lopettaa, potilaalle on kerrottava, että herkkyys auringonvalolle voi lisääntyä ja että hänen on ehkä suojattava itsensä suoralta valolta altistumiselta pidemmän aikaa (ks. kohta 4.2).

Antikoagulantit ja trombosyyttitoimintaa estävät aineet:

Antikoagulanttilääkevalmisteiden ja trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkevalmisteiden (esim. asetyylisalisyylihapon) käyttö on lopetettava vähintään kymmenen päivää ennen TOOKADilla tehtävää toimenpidettä. Trombosyyttien aggregaatiota estävien tai vähentävien lääkevalmisteiden käyttöä ei tule aloittaa ainakaan kolmeen päivään toimenpiteen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy

Jos potilas on sukupuoliyhdyntänsä sellaisten naisten kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, hänen ja/tai hänen kumppaninsa on käytettävä tehokasta ehkäisykeinoa estämään raskaaksi tuleminen 90 päivää fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen.

Raskaus ja imetys

TOOKADia ei ole tarkoitettu naisten hoitoon.

Hedelmällisyys

Padeliporfiinin vaikutuksia lisääntymistoksisuuteen ja hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläimillä on kuitenkin havaittu kaikki siittiöiden muodostumisen vaiheet. Yhdellä miehellä, jolle annettu annos oli suuri, havaittiin vähäistä siementiehyiden epiteelin heikkenemistä sekä vakuolisaatiota. Kaikki nämä muutokset katsottiin satunnaisiksi, ja niiden katsottiin todennäköisesti liittyvän valmisteen suonensisäiseen antoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

TOOKADilla ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Koska toimenpiteeseen kuitenkin kuuluu yleisanestesia, potilaat eivät saa tehdä monimutkaisia tehtäviä, kuten ajaa tai käyttää koneita 24 tuntiin yleisanestesian jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmiten ilmoitetut haittavaikutukset vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa olivat virtsateiden ja sukuelinten häiriöt: kipu virtsatessa (25,1 %), erektiohäiriö (21,1 %), verivirtsaisuus (19,6 %), perineaalinen kipu / verenpurkauma (15,3 %), virtsaumpi (13,3 %), virtsanpidätysvaikeudet (9,0 %), tiheä virtsaamistarve (7,3 %), virtsatieinfektio (5,5 %), virtsankarkailu (5,3 %) ja siemensyöksyn epäonnistuminen (5,0 %).

Lisäksi havaittiin seuraavia, todennäköisesti yleisanestesiaan liittyviä määrittämättömiä haittatapahtumia: ohimenevä yleinen muistinmenetys, sydämen harvalyöntisyys, sinusrytmin vaihtelu, eteisvärinä, hypotensio, bronkospasmi, nielutulehdus, hengitysteiden tukkoisuus, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, kuume, toimenpiteeseen liittyvä hypotensio. Lisäksi ilmoitettiin muutamasta (1,5 %) maksatoksisuustapauksesta, joissa ilmeni esimerkiksi transaminaasiarvojen suurenemista. Kaikki ne olivat kuitenkin lieviä.

Taulukko haittavaikutuksista

Ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa 1 elinluokan ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$).

Taulukko 1: Yhteenveto yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä (N=398) todetuista haittavaikutuksista, joiden katsotaan liittyvän TOOKADIin ja/tai tutkimuslaitteeseen ja/tai tutkimusmenettelyyn

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Sukuelinten ja virtsateiden infektio ¹
	Melko harvinainen	Eturauhasen märkäpesäke
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Sukupuolisen halukkuuden väheneminen
		Mielialahäiriö
		Ulosteenpidätyskyvyttömyys
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
		Huimaus
		Iskias
		Aistihäiriö
		Formikaatio
Silmät	Melko harvinainen	Silmien ärsytys
		Valonarkuus
Verisuonisto	Yleinen	Mustelmat
		Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Rasitushengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Peräpukamat
		Peräaukon vaivat ²
		Vatsakipu
		Verenvuoto peräsuolesta ³
	Melko harvinainen	Vatsavaivat
		Epänormaalit ulosteet
Ripuli		
Maksa ja sappi	Yleinen	Maksatoksisuus ⁴
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Mustelma
	Melko harvinainen	Ihottuma
		Ihon punoitus
		Kuiva iho
		Kutina
		Ihon pigmenttipuutos
		Ihoärsytys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu ⁵
	Melko harvinainen	Nivuskipu
		Lihaverenvuoto
		Nivelvuoto
		Tuki- ja liikuntaelinten kipu
		Raajakipu

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus	
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Virtsaumpi	
		Verivirtsaisuus	
		Kipu virtsatessa ⁶	
		Virtsaamishäiriöt ⁷	
	Yleinen	Virtsaputken ahtaus	
		Virtsankarkailu ⁸	
	Melko harvinainen	Virtsanjohtimen verenvuoto	
		Virtsaputken verenvuoto	
		Virtsatieinfektio	
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Perineaalinen kipu ⁹	
		Miehen seksuaalinen toimintahäiriö ¹⁰	
	Yleinen	Eturauhastulehdus	
		Kipu sukuelimistä ¹¹	
		Eturauhaskipu ¹²	
		Siemennesteessä verta	
	Melko harvinainen	Verenvuoto sukuelimissä	
		Siittimen turvotus ¹³	
		Verenvuoto eturauhasesta	
		Kivesten turvotus	
	Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
		Melko harvinainen	Voimattomuus
Kipu katetrintikohdassa			
Laserlaitteen häiriö			
Infuusiokohdan mustelmat			
Kyhmy			
Kipu			
Antopaikan punoitus			
Tutkimukset	Yleinen	Epänormaali hyytyminen ¹⁴	
	Melko harvinainen	Veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen	
		Veren triglyseridiarvon suureneminen	
		Suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus	
		Veren kolesteroliarvon suureneminen	
		Veren kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen	
		Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen	
		LDL-arvon suureneminen	
		Neutrofilien määrän kasvu	
		PSA-pitoisuuden suureneminen	
		Painon lasku	
		Valkoisten verisolujen määrän kasvu	
		Vammat, myrkytykset ja toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot	Yleinen
Melko harvinainen	Toistettu kirurginen toimenpide		
	Ruhjevamma		
	Toimenpiteen jälkeinen virtsavuoto		
	Toimenpiteeseen liittyvä kipu		
	Toimenpiteen jälkeinen märkävuoto		
	Kaatuminen		

Seuraavilla käsitteillä tarkoitetaan toisiinsa liittyvien haittavaikutusten ryhmää ja kuvataan pikemmin sairautta kuin yksittäistä tapahtumaa.

¹ Lisääntymiselinten ja virtsateiden infektio (virtsatieinfektio, kivistulehdus, lisäkivistulehdus, virtsarakontulehdus).

- 2 Peräaukon vaivat (peräaukkokipu, tarvepakotus).
3 Verenvuoto peräsuolesta (peräaukkovuoto)
4 Maksatoksisuus (alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen,
aspartaattiaminotransferaasiarvon pieneneminen).
5 Selkäkipu (nikamavälilevyn pullistuma).
6 Kipu virtsatessa (virtsarakkokipu, virtsarakon spasmi, hypertoninen rakko, virtsaputken spasmi,
virtsatiekipu).
7 Virtsaamishäiriöt (virtsanpidätysvaikeudet, tiheä virtsaaminen, virtsasuihkun heikkeneminen,
pakkovirtsaus).
8 Virtsankarkailu (hätävirtsanpäästys, virtsanpäästys, stressistä johtuva virtsanpäästys).
9 Perineaalinen kipu (lantion kipu).
10 Miehen seksuaalinen toimintahäiriö (erektiohäiriö, siemensyöksyn epäonnistuminen, kivulias
yhdyntä, ejakulaatiohäiriö, hypospermia, kivulias siemensyöksy, retrogradinen siemensyöksy,
seksuaalinen toimintahäiriö, siemennesteen määrän vähentyminen).
11 Kipu sukuelimissä (siitinkipu, kiveskipu, kivespussin kipu, tarttumaton kivistulehdus,
siemenjohtimen tulehdus, sukupuolielinten ruuhjevamma).
12 Eturauhaskipu (eturauhasvaivat, eturauhashäiriöt, eturauhasen fibroosi).
13 Siittimen turvotus (balanopostiitti)
14 Epänormaali hyytyminen (fibriinin D-dimeeriarvon suureneminen, pitkä aPTT, INR-arvon
nousu).
15 Perineaalinen vaurio (toimenpiteen jälkeinen verenpurkauma, kuolio, perineaalinen
verenpurkauma, lantion verenpurkauma).

Tiettyjen häiriöiden kuvaus

Erektiohäiriö

Vaiheen III eurooppalaisessa tutkimuksessa ryhmässä, jolle annettiin TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annettua hoitoa, 60 potilaalla (30,5 prosentilla) oli erektiohäiriö ja 16 potilaalla (8,1 prosentilla) siemensyöksy epäonnistui. Potilaista 53:lla (26,9 prosentilla) erektiohäiriö kesti yli kuusi kuukautta, mukaan lukien 34 potilasta (17,3 prosenttia), joiden erektiohäiriö ei ollut korjaantunut tutkimuksen loppuun mennessä. Kun analyysi rajattiin potilaisiin, joille annettiin yksipuolista fotodynaamista hoitoa, 33 potilaalla (16,8 prosentilla) erektiohäiriö kesti yli kuusi kuukautta, mukaan lukien 17 potilasta (8,6 prosenttia), joiden erektiohäiriö ei ollut korjaantunut tutkimuksen loppuun mennessä.

Virtsaumpi

Vaiheen III eurooppalaisessa tutkimuksessa 30 potilaalla (15,2 prosentilla) oli virtsaumpi. Virtsaumpi alkoi keskimäärin kolmessa päivässä (1–417). Keskimääräinen kesto oli kymmenen päivää (1–344).

Sukuelinten ja virtsateiden infektiot

Yleisimmät infektiot olivat kivistulehdus, lisäkivistulehdus ja virtsatietulehdukset, mukaan lukien virtsarakontulehdus. Vaiheen III eurooppalaisessa tutkimuksessa ryhmässä, jolle annettiin TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annettua hoitoa, 20 potilaalla (10,2 prosentilla) oli sukuelinten tai virtsateiden infektio. Viidellä potilaalla (2,5 prosentilla) infektio katsottiin vakavaksi. Sukuelinten ja virtsateiden infektioiden puhkeamiseen kulunut mediaaniaika oli 22,5 päivää (4–360). Mediaanikesto oli 21 päivää (4–197).

Virtsankarkailu

Vaiheen III eurooppalaisessa tutkimuksessa 25 potilaalla (12,7 prosentilla) oli virtsanpäästys (mukaan lukien virtsanpäästys, paineesta johtuva virtsanpäästys ja virtsanpidätysvaikeudet). Virtsankarkailun alkamiseen kulunut mediaaniaika oli neljä päivää (1–142). Häiriön korjaantumisen mediaaniaika 18 potilaalla oli 63,5 päivää (1–360), ja häiriö kesti tutkimuksen lopussa edelleen meneillään seitsemällä potilaalla. Vain yhdellä potilaalla (0,5 prosentilla) oli vakavaa (luokan 3) virtsanpäästys. Kukaan näistä potilaista ei tarvinnut toimenpidettä virtsanpäästysvaivan vuoksi.

Perineaalinen vaurio, perineaalinen kipu ja eturauhastulehdus

Kontrolloidussa vaiheen III eurooppalaisessa tutkimuksessa 46 potilaalla (23,4 prosentilla) oli perineaalinen vaurio ja kipua virtsarakossa. Joissakin tapauksissa perineaaliseen kipuun ja peräaukon vaivoihin tarvittiin kivunlievitystä. Yhdellä potilaalla oli perineaalinen luokan 3 kipu, joka alkoi 35 viikkoa fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen ja kesti noin 35 viikkoa, kunnes se hävisi ilman jälkitauteja.

Kontrolloidussa vaiheen III eurooppalaisessa tutkimuksessa seitsemällä potilaalla (3,6 prosentilla) oli eturauhastulehdus. Yhdellä potilaalla oli vakavaksi katsottu luokan 3 eturauhastulehdus, joka alkoi neljä päivää fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen ja kesti noin 31 päivää, kunnes se parantui ilman jälkiseuraamuksia.

Virtsaputken ahtauma

Vaiheen III keskeisessä eurooppalaisessa tutkimuksessa kahdelle potilaalle (1,0 prosentille) kehittyi kohtalainen tai vakava ahtauma 5–6 kuukautta toimenpiteen jälkeen. Se vaati virtsaputken laajentamista (ks. kohta 4.4).

Muita haittavaikutuksia vaiheen II eturauhasyöpätutkimuksissa ja erikoislupa

Eturauhasen ulkopuolinen nekroosi

Kahdessa tapauksessa kehittyi laaja eturauhasen ulkopuolinen nekroosi laserin väärän kalibroinnin vuoksi ilman kliinisiä jälkiseuraamuksia. Yksi ulkoinen virtsaputken fisteli kehittyi kuidun väärän sijoittamisen vuoksi (ks. kohta 4.4).

Valotoksisuus

Potilailta, joille annettiin TOOKADia kaksi milligrammaa kilogrammaa kohti, ilmoitettiin yksi luokan 3 iskeeminen optinen neuropatia 33 päivää fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen. Se parani kuitenkin siten, että näkökenttään jäi pieni puutos

Eturauhasen märkäpesäke

Latinalaisessa Amerikassa tehdyssä tutkimuksessa ilmoitettiin yhdestä vakavasta haittavaikutuksesta. Se koski vakavaksi katsottua eturauhasen märkäpesäkettä potilaalla, jolle tehtiin yksipuolinen fotodynaaminen toimenpide. Märkäpesäke parantui kolmessa päivässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteen jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

TOOKADia koskevista yliannostuksista on vähän kliinistä tietoa. Terveille tutkimushenkilöille on annettu padeliporfiinidikaliumia annoksina, jotka olivat enintään 15 mg/kg (vastaa 13,73 milligrammaa padeliporfiinia kilogrammaa kohti), ilman valoaktiivointia, ja 23 potilaalle on annettu padeliporfiinidikaliumia 6 mg/kg kohti (vastaa 5,49 milligrammaa padeliporfiinia kilogrammaa kohti) ilman merkittäviä turvallisuuteen liittyviä ongelmia.

Valolle herkistyminen voi kuitenkin pitkittyä, ja varotoimia valolle altistumista vastaan on jatkettava toiset 24 tuntia (ks. kohta 4.4).

Laservalon yliannostus voi lisätä ei-toivotun eturauhasen ulkopuolisen nekroosin riskiä (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, fotodynaamisessa / säteilyhoidossa käytettävät herkistäjät, ATC-koodi: L01XD07

Vaikutusmekanismi

Padeliporfiini säilyy verenkierrossa. Kun padeliporfiini aktivoidaan laservalolla, jonka aallonpituus on 753 nanometriä, se käynnistää sarjan patofysiologisia tapahtumia, jotka saavat paikallisen nekroosin aikaan muutamassa päivässä. Aktivointi valaistun kasvaimen verisuonistossa tuottaa happiradikaaleja ($\bullet\text{OH}$, O_2^{\bullet}), jotka saavat aikaan paikallista hypoksiaa, joka saa typen oksidien ($\bullet\text{NO}$) radikaaleja vapautumaan. Tämä saa aikaan ohimenevää verisuonien laajenemista, joka vapauttaa verisuonia supistavaa endoteliini-1:tä. Kun happiradikaalit käyttävät nopeasti $\bullet\text{NO}$ -radikaaleja, muodostuu reaktiivisia typen yhdisteitä (RNS) (esim. peroksinitriittiä) samalla, kun verisuonet supistuvat. Lisäksi heikentyneen muokkautuvuuden katsotaan edistävän erytrosyyttien kasautumista ja verihyytymien muodostumista kasvaimen verta tuovien verisuonien ja kasvaimen mikroverenkierron yhtymäkohdassa, mikä johtaa kasvaimen verenkierron tukkeutumiseen. Tätä edistää reaktiivisten typen yhdisteiden aikaansaama endoteliaalinen solukuolema ja itsestään lisääntyneiden kasvainsolujen nekroosin käynnistyminen niiden kalvon peroksidoinnin avulla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Potilailla, joilla oli paikallinen eturauhassyöpä ja jotka saivat TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annettua hoitoa, nekroosi havaittiin magneettiresonanssikuvauksessa päivänä 7. Tuotetun kokonaisenergian ja päivänä 7 havaitun nekroosin laajuuden välillä oli korrelaatio. LDI vastaa valaistujen kuitukärkien yhteenlasketun pituuden (cm) ja hoidettavan kohteena olevan alueen tilavuuden (kuutiosenttimetri) välistä suhdetta. Kohteena oleva alue vastaa sitä lohkoa, jossa syövän osalta positiiviseksi todetut biopsiat otettiin. Sen tilavuus mitataan, kun eturauhanen on rajattu hoidonohjausohjelmaa käyttämällä. Vaiheen II tutkimuksissa hoito-olosuhteiden, joissa $\text{LDI} \geq 1$, katsottiin liittyvän kohteena olevan alueen nekroosiin, joka oli päivänä 7 yksipuolisessa hoidossa keskimäärin $89\% \pm 20,75$. $\text{LDI} \geq 1$ -arvo näytti liittyvän päivän 7 MRI-kuvauksen nekroosin suurempaan laajuuteen ja sellaisten potilaiden suurempaan osuuteen, joilla biopsiatulos oli negatiivinen kuuden kuukauden kohdalla, verrattuna arvoon $\text{LDI} < 1$ (ks. kohta 4.2).

Päivänä 7 MRI-kuvauksessa todetun eturauhasnekroosin prosenttiosuuden ja seurannassa havaitun negatiivisen biopsiatuloksen todennäköisyyden välillä ei ollut merkittävää korrelaatiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III tutkimus

Vaiheen III avoin keskeinen tutkimus (PCM301) tehtiin kymmenessä Euroopan maassa. Siihen osallistui 413 potilasta, jotka jaettiin satunnaisesti TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon ryhmään tai AS-ryhmään.

Tärkeimmät osallistumiskriteerit olivat matalariskinen eturauhassyöpä eli eturauhasen adenokarsinooma, jonka Gleason-luokka on enintään 3+3, 2–3 syövän osalta positiivista paksuneulanäytettä ja syöpäkasvaimen enimmäispituus viisi millimetriä missä tahansa paksuneulanäytteessä (vähintään kolme millimetriä potilaille, joilla on vain yksi positiivinen näyte), kliininen levinneisyysaste asteeseen T2a saakka, $\text{PSA} \leq 10$ ng/ml ja eturauhasen tilavuus vähintään 25 kuutiosenttimetriä ja alle 70 kuutiosenttimetriä.

Tärkeimmät poissulkemiskriteerit olivat aiempi tai meneillään oleva eturauhassyövän hoito, eturauhasen hyvälaatuisen liikakasvun leikkaustoimenpiteet, eliniänodote alle kymmenen vuotta ja sairaudet, jotka sulkevat pois yleisanestesian käytön.

Fotodynaaminen toimenpide koostui laskimonsisäisestä injektioista, jossa annettiin 4 mg/kg TOOKADia kymmenen minuutin ajan. Sen jälkeen eturauhaseen transperinealisesti interstitiaalisen

optisen kuidun avulla sisään työnnetty kuitu valaistiin 22 minuutin ja 15 sekunnin ajaksi 753 nanometrin laservalolla, jonka teho oli 200 joulea senttimetriä kohti. Kun kyse oli yksipuolisesta sairaudesta, yhtä lohkoa hoidettiin paikallisesti. Kun kyse oli molemminpuolisesta sairaudesta (havaittu alussa tai seurannan aikana), molempia puolia hoidettiin joko yhtä aikaa tai peräkkäin. Sellaisten lohkojen hoitaminen uudelleen, jotka havaittiin syövän osalta positiivisiksi 12 kuukauden seurannan jälkeen, sallittiin.

AS-ryhmässä tehtiin sarja absoluuttisen PSA-pitoisuuden mittauksia ja otettiin koepala ultraääniohjauksella 12 ja 24 kuukauden jälkeen.

Tutkimuksessa oli kaksi yhteistä ensisijaista päätetapahtumaa verrattaessa TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon ryhmää AS-ryhmään.

- A varma syövän poissaoloaste histologian perusteella 24 kuukauden kuluttua,
- B hoidon epäonnistumisprosentin ja siihen liittyvä etenemä pienen riskin syövästä kohtalaiseen tai suuren riskin eturauhassyöväksi. Kohtalaisen/suuren riskin eturauhassyöväksi määritettiin seuraavat: yli kolme varmasti syövän osalta positiivista paksuneulanäytettä; Gleasonin ensi- tai toissijainen kaava vähintään 4; vähintään yhden paksuneulanäytteessä havaitun syöpäkasvaimen pituus yli viisi millimetriä; PSA-pitoisuus yli 10 ng/ml kolmessa peräkkäisessä mittauksessa; T3-eturauhassyöpä; metastaasi; eturauhassyöpään liittyvä kuolema.

Kaikkien potilaiden Gleason-luokka oli alussa vähintään 3 + 3.

Kussakin taulukossa esitetään lisäksi käyttöaihekkriteerit täyttävien potilaiden tulokset (potilaat, joilla on yksipuolinen matalariskinen paikallinen eturauhassyöpä lukuun ottamatta erittäin vähäistä riskiä).

Taulukossa 2 esitetään lähtötilanne ryhmittäin:

Taulukko 2: PCM301 – Lähtötilanne ryhmittäin hoitoaikomuksen (ITT) piiriin kuuluville potilaille ja käyttöaihekkriteerit täyttävälle potilaille

Ominaisuudet	ITT-potilaat		Käyttöaihekkriteerit täyttävät potilaat	
	TOOKAD-fotodynaamin ryhmä N = 206	AS-ryhmä N = 207	TOOKAD--fotodynaamin ryhmä N = 80	AS-ryhmä N = 78
Ikä (vuotta)				
Keskiarvo (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Vaihteluväli: väh. enint.	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Potilaat, joiden ikä > 75 vuotta, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Yksipuolinen sairaus, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Kaksipuolinen sairaus, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Ei sovelleta	Ei sovelleta
Kliiniset levinneisyysasteet				
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)
Positiivisten paksuneulanäytteiden kokonaismäärä				
Keskiarvo (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Vaihteluväli: väh. enint.	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Eturauhasen arvioitu tilavuus (cc)				
Keskiarvo (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Ala: väh. enint.	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Keskiarvo (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Vaihteluväli: väh. enint.	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon ryhmässä satunnaistetusta 206 tutkimushenkilöstä kymmenen ei saanut hoitoa eri syistä, joita olivat esimerkiksi tutkimuksesta vetäytyminen, poissulkemiskriteerien täyttäminen, hoitomyöntyvyyden puuttuminen ja muut lääketieteelliset tapahtumat.

Taulukossa 3 kuvataan yhteiset ensisijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat koko eturauhasessa ja hoidetussa lohkoissa (ITT-potilaat ja käyttöaihekriteerit täyttävät potilaat).

Taulukko 3: PCM301 – Yhdistetyt ensisijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat – Koko eturauhanen ja hoidettu lohko (hoidetut lohkot)* – ITT-potilaat ja käyttöaihekriteerit täyttävät potilaat

Tutkimushenkilöiden määrä, joista	ITT-potilaat		Käyttöaihekriteerit täyttävät potilaat	
	TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon ryhmä N = 206	AS-ryhmä N = 207	TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon ryhmä N = 80	AS-ryhmä N = 78
A: Varma syövän poissaoloaste histologian perusteella 24 kuukauden kuluttua				
Negatiivinen biopsiatulos, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Negatiivinen biopsiatulos hoidetusta lohkosta*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Ei biopsiatulosta, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Tutkimushenkilöt, joilla radikaali hoito johti siihen, ettei biopsioissa löydetty syöpää, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Muut syyt ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Positiivinen biopsiatulos, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Positiivinen biopsiatulos hoidetusta lohkosta*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 3,62 (2,50 ; 5,26) ; p-arvo < 0,001 ^b Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 3,62 (2,50 ; 5,26) ; p-arvo < 0,001 ^c Radikaalia hoitoa saaneista 60 potilaasta viideltä otettiin koepala 24 kuukauden jälkeen ^d Esimerkiksi tutkimuksesta vetäytyminen, lääketieteelliset syyt, tutkimushenkilön kieltäytyminen ^e Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 4,39 (2,18 ; 8,83) ; p-arvo < 0,001 ^f Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 4,61 (2,60 ; 8,16) ; p-arvo < 0,001				
B: Hoidon epäonnistumisasteen ja siihen liittyvän sairauden havaitun etenemisen välinen ero				
Niiden tutkimushenkilöiden määrä, joiden sairaus oli edennyt 24 kuukauden jälkeen, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Eteneminen Gleason-pisteisiin ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Niiden tutkimushenkilöiden määrä, joiden sairaus oli edennyt hoidetussa lohkoissa* 24	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j

kuukauden jälkeen, n (%)				
^e Mukautettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 0,34 (0,24 ; 0,46) ; p-arvo ≤ 0,001				
^h Mukautettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 0,31 (0,20 ; 0,50) ; p-arvo ≤ 0,001				
ⁱ Mukautettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 0,17 (0,12 ; 0,27) ; p-arvo ≤ 0,001				
^j Mukautettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli) = 0,11 (0,05 ; 0,25) ; p-arvo ≤ 0,001				

* AS-ryhmässä hoidettu lohko (hoidetut lohkot) määritettiin aluksi lohkoksi (lohkoiksi), jossa (joissa) on sairaus lähtötilanteessa.

Toissijaisena tavoitteena oli määrittää kahden ryhmän välinen ero eturauhassyöpään myöhemmin annettavan radikaalin hoidon tason osalta. TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon ryhmässä 58 potilaasta, joiden sairaus eteni, vain 11 sai radikaalia hoitoa, 18 potilaalle tehtiin toinen fotodynaaminen toimenpide, ja 29 ei ollut saanut lisähoitoa tutkimuksen päätyttyä. AS-ryhmässä 121 potilaasta, joiden sairaus eteni, 54 sai radikaalia hoitoa ja 67 ei ollut saanut aktiivista hoitoa tutkimuksen päätyttyä. AS-ryhmässä potilaille ei tarjottu myöhempää fotodynaamista hoitoa. Arvioitaessa yleistä siedettävyyttä kuukauteen 24 asti myöhemmin tutkimukseen otetut potilaat, jotka saivat radikaalia hoitoa, laskettiin myös mukaan eturauhasoireiden ja erektiohäiriöiden pisteisiin.

Taulukko 4: PCM301 – Niiden tutkimushenkilöiden määrä, joille annettiin radikaalia hoitoa kuukautena 24 – ITT-potilaat ja käyttöaihekkriteerit täyttävät potilaat

Ominaisuudet	ITT-potilaat		Käyttöaihekkriteerit täyttävät potilaat	
	TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon ryhmä N = 206	AS-ryhmä N = 207	TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon ryhmä N = 80	AS-ryhmä N = 78
Niiden tutkimushenkilöiden määrä, jotka aloittivat radikaalin hoidon, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Niiden tutkimushenkilöiden määrä, jotka aloittivat radikaalin hoidon sairauden etenemisen jälkeen, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Vaikutus virtsatiehäiriöiden ilmaantumiseen (IPSS) ja erektioon (IIEF) TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon jälkeen

Kuten taulukossa 5 esitetään, PCM301-tutkimuksessa IPSS-oireipisteet (International Prostate Symptoms Score) osoittivat kohtalaista lisääntymistä seitsemän päivää fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen sekä ITT-potilailla että käyttöaihekkriteerit täyttävillä potilailla. Kyseiset tulokset paranivat kuukautena 3, palasivat perusarvoihin kuukautena 6 ja paranivat jälleen kuukauteen 24 asti. Aktiivisen seurannan ryhmässä IPSS-pisteet huononivat hieman ajan myötä kuukauteen 24 asti.

Taulukko 5: PCM301 – Vaikutus virtsatiehäiriöiden ilmaantuvuuteen (IPSS) – ITT-potilaat ja käyttöaihekkriteerit täyttävät potilaat

	ITT-potilaat				Käyttöaihekkriteerit täyttävät potilaat			
	TOOKADin ja fotodynaamisen		AS-ryhmä		TOOKADin ja fotodynaamisen		AS-ryhmä	
	n	Pisteiden keskiarvo	n	Pisteiden keskiarvo	n	Pisteiden keskiarvo	n	Pisteiden keskiarvo
Perustaso	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Päivä 7	180	14,8 (8,64)	Ei sovelleta		72	14,2 (8,89)	Ei sovelleta	
Kuukausi 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Kuukausi 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Kuukausi 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Kuukausi 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Kuukauden 24 pisteet sisältävät potilaat, joille annettiin radikaalia hoitoa.

Kuten taulukossa 6 esitetään, OCM301-tutkimuksen fotodynaamisen hoidon ryhmässä kansainvälisen erektioindeksin 15 kysymyksen lomakkeessa (IIEF-15) erektiosta annettavat pisteet pienenevät huomattavasti seitsemän päivää fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen, minkä jälkeen ne paranivat huomattavasti seuraavina kuukausina kuukauteen 24 asti ITT-potilailla ja käyttöaihekkriteerit täyttävillä potilailla.

Taulukko 6: PCM301 – Vaikutus erektioon (IPSS) – ITT-potilaat ja käyttöaihekkriteerit täyttävät potilaat

	ITT-potilaat				Käyttöaihekkriteerit täyttävät potilaat			
	TOOKADin ja fotodynaamisen		AS-ryhmä		TOOKADin ja fotodynaamisen		AS-ryhmä	
	n	Pisteiden keskiarvo	n	Pisteiden keskiarvo	n	Pisteiden keskiarvo	n	Pisteiden keskiarvo
Perustaso	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Päivä 7	165	11,5 (10,96)	Ei sovelleta		68	10,1 (10,82)	Ei sovelleta	
Kuukausi 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Kuukausi 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Kuukausi 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Kuukausi 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

* Kuukauden 24 pisteisiin sisältyvät potilaat, joille annettiin radikaalia hoitoa.

5.2 Farmakokinetiikka

TOOKADin farmakokinetiikkaa tutkittiin 42 terveellä mieshenkilöllä (ilman valoaktivointia) ja 70 potilaalla, joilla oli paikallinen eturauhassyöpä (valoaktivoinnin jälkeen).

Jakautuminen

Terveillä mieshenkilöillä keskimääräinen jakautumistilavuus oli 0,064–0,279 litraa kilogrammassa, kun padeliporfiinidikaliumin annostus oli 1,25–15 milligrammaa kilogrammaa kohti, mikä tarkoittaa jakautumista solun ulkopuoliseen nesteeseen. Samanlainen keskimääräinen jakautumistilavuus havaittiin potilailla, joilla oli paikallinen eturauhassyöpä ja joiden hoitona oli 2 ja 4 milligrammaa padeliporfiinidikaliumia kilogrammaa kohti (0,09–0,10 litraa kilogrammassa).

Padeliporfiinidikalium on sitoutunut suureksi osaksi ihmisen plasman proteiineihin (99 %).

In vitro -tutkimukset osoittivat, että TOOKAD ei todennäköisesti ole maksan soluunoton OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OATP2B1-, P-gp-, BCRP-, MRP2- tai BSEP-kuljettajien substraatti.

Biotransformaatio

In vitro -metaboliatutkimuksissa havaittiin erittäin vähäistä padeliporfiinin metaboliaa ihmisen maksan mikrosomeissa ja S9-fraktioissa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu padeliporfiinin metaboliitteja.

Radioaktiivisesti leimatusta padeliporfiinista ei ole tehty *in vitro*- eikä *in vivo* -tutkimuksia. Siksi padeliporfiinin jonkinasteista *in vivo* -metaboliaa ei voida täysin sulkea pois.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että TOOKAD ei todennäköisesti ole CYP450-entsyymien estäjä.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että TOOKAD ei estä P-gp-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, OCT1-, BCRP- ja BSEP-kuljettajia, mutta se voisi estää sekä OATP1B1- että OATP1B3-kuljettajia (ks.kohta 4.5).

Eliminaatio

Padeliporfiinidikaliumin puhdistuma terveistä mieshenkilöistä, joita hoidettiin 1,25–15 milligrammalla padeliporfiinia kilogrammaa kohti, oli 0,0245–0,088 litraa tunnissa kilogrammaa kohti. Populaation farmakokinetiikan (pop PK) analyysin perusteella arvioitu puoliintumisaika on $1,19 \text{ h} \pm 0,08$, kun padeliporfiinidikaliumia annos on 4 mg/kg. Samanlainen keskimääräinen puhdistuma havaittiin potilailla, joilla oli paikallinen eturauhassyöpä ja joiden hoitona oli 4 ja 2 milligrammaa padeliporfiinidikaliumia tunnissa kilogrammassa (0,04–0,06 litraa tunnissa kilogrammassa). Padeliporfiinin erittyminen virtsan kautta terveillä mieshenkilöillä oli erittäin vähistä (< 0,2 % annoksesta). Kun otetaan huomioon sen molekyylipaino ja molekyylin erittäin vähäinen erittyminen virtsan kautta, ulosteen kautta eliminoituminen on todennäköisin eliminaatioreitti ihmisillä.

lääkät potilaat

Tutkimuksiin, joissa tehtiin farmakokineettisiä mittauksia, osallistui hyvin vähän yli 75-vuotiaita potilaita, joten ei ole tiedossa, onko näiden iäkkäiden potilaiden ja alle 75-vuotiaiden potilaiden välillä eroa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tutkittavilla terveillä mieshenkilöillä osoittautui, että C_{\max} oli lineaarinen, kun padeliporfiinidikaliumin pitoisuus oli 1,25–15 mg/kg, mikä kattoi koko terapeuttisen alueen.

Kovariaattien vaikutus farmakokinetiikkaan

län, painon ja rodun vaikutuksia tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla.

Pop PK - tutkimuksen tulokset osoittivat, että iällä, rodulla, terveystilanteella ja maksan toiminnan merkkiaineilla ei todennäköisesti ole huomattavaa ja biologisesti merkittävää vaikutusta TOOKADin farmakokinetiikkaan.

Potilaiden painolla (60–120 kiloa) oli pieni vaikutus TOOKADin farmakokineettisiin muuttujiin, kun annokset olivat enintään 5 mg padeliporfiinidikaliumia painokiloa kohti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tietojen mukaan farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

In vitro -genotoksisuustutkimuksessa padeliporfiinilla havaittiin olevan heikko potentiaali saada aikaan klastogeenisyyttä, kun se valaistaan ultraviolettivalolla. Tämä vastaa sen vaikutusmekanismia (reaktiivisten hapen yhdisteiden muodostuminen).

Padeliporfiiniin osoitettiin olevan sytotoksinen UVA-säteilyn yhteydessä (*in vitro*) ja marsuilla se katsottiin valotoksiseksi (*in vivo*).

Padeliporfiinista ei ole tehty karsinogeenisyys- ja lisääntymistoksisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja lääkevalmisteita.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

5 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Kun TOOKAD on saatettu käyttökuntoon liuottamalla se 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen, sen on osoitettu olevan injektio pullossaan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili kahdeksan tuntia 15–25 °C:ssa ja 5±3 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisältö

TOOKAD 183 mg injektio kuiva-aine, liuosta varten

Meripihkanvärinen tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa on alumiinisinetillä suljettu kumitulppa ja sininen repäistävä muovikorkki. Injektio pullo sisältää 183 milligrammaa padeliporfiinia.

Pakkaus koko: 1 injektio pullo

TOOKAD 366 mg injektio kuiva-aine, liuosta varten

Meripihkanvärinen tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa on alumiinisinetillä suljettu kumitulppa ja valkoinen repäistävä muovikorkki. Injektio pullo sisältää 366 milligrammaa padeliporfiinia.

Pakkaus koko: 1 injektio pullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on valmistettava himmeästi valaistussa tilassa.

TOOKAD saatetaan käyttökuntoon lisäämällä injektiopulloon glukoosiliuosta seuraavasti;

- 20 ml 5-prosenttista glukoosiliuosta 183 mg:n TOOKAD-valmistetta varten
- 40 ml 5-prosenttista glukoosiliuosta 366 mg:n TOOKAD-valmistetta varten

Injektiopulloa on sen jälkeen pyöriteltävä varovasti kahden minuutin ajan. Yksi millilitra näin saatavaa liuosta sisältää 9,15 mg padeliporfiinia. Injektiopulloa on pidettävä kolmen minuutin ajan pystyasennossa sekoittamatta tai liikuttamatta sitä. TOOKADin valolle herkistävien ominaisuuksien vuoksi injektiopullon sisältö on siirrettävä läpinäkymättömään ruiskuun, jota on pidettävä pystyasennossa kolme minuuttia sen varmistamiseksi, että kaikki vaahto häviää. Lääkevalmiste on annettava potilaalle 0,22 mikrometrin injektiosuodattimen ja läpinäkymättömän infuusioletkun kautta. Ruiskujen tavanomaisia käsittelyohjeita on noudatettava.

Käyttökuntoon saatettu liuos on tummaa. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxemburg

8. MYYNTILUPIEN NUMEROT

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

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10 marraskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

LIOF-PHARMA S.L.
c/ Hermanos Lumiere 5
Parque Tecnológico Miñano
01510 Alava
Espanja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa (EURD), josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen TOOKADin tuomista kunkin jäsenvaltion markkinoille myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa perehdytysohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut mahdolliset näkökohdat.

Perehdytysohjelman tarkoituksena on tiedottaa ja antaa tietoa padeliporfiinin tiettyjen merkittävien havaittujen riskien, muun muassa valoherkkyyden, merkeistä ja oireista sekä tietoa tämälääkkeen eturauhassyövän nykyisistä hoitolinjoista (muun muassa TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon kanssa) sekä TOOKADin kanssa käytettävän fotodynaamisen hoidon mahdollisista hyödyistä, riskeistä ja epäselvyyksistä.

Myyntiluvan haltijan tulee huolehtia, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa TOOKADia markkinoidaan, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla/hooltajilla, joiden oletetaan määräävän tai käyttävän TOOKADia, on käytettävissään seuraavat perehdytysmateriaalit:

- pakkausseloste
- lääkärin ohjeet

TOOKADin pakkausselosteessa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- tiedot tämäntyyppisen eturauhassyövän nykyisistä hoitolinjoista (muun muassa TOOKADin kanssa käytettävä fotodynaaminen hoito)
- tiedot TOOKADin kanssa käytettävän fotodynaamisen hoidon mahdollisista hyödyistä, riskeistä ja epävarmuustekijöistä, mukaan luettuina TOOKADin pitkäkestoiseen hyötyyn liittyvät epäselvyydet, TOOKADin pitkäaikaista turvallisuutta koskevat epäselvyydet ja tarvittavien lisähoitojen, kuten radikaalin eturauhasleikkauksen teho/turvallisuus
- tiedot lääkkeen haittavaikutuksista ja niiden ilmaantumisen todennäköisyydestä, mukaan luettuina erektiohäiriö, virtsankarkailu, virtsaumpi / virtsaputken ahtauma ja valoherkkyys, sekä siitä, että on noudatettava valolta suojautumista koskevia sääntöjä 48 tunnin ajan toimenpiteen jälkeen.

TOOKADia koskevissa lääkärin ohjeissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- tämäntyyppisen eturauhassyövän nykyiset hoitolinjat (mukaan lukien TOOKADin kanssa käytettävä fotodynaaminen hoito) ja TOOKADin kanssa käytettävän fotodynaamisen hoidon mahdolliset hyödyt, riskit ja epäselvyydet.
 - ilmoitus siitä, että TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä tehdyn toimenpiteen seurauksista kahden vuoden jälkeen on vain vähän tietoa ja että TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon pitkäaikaisesta tehosta ja turvallisuudesta ei ole tällä hetkellä tietoa
 - tietoa toimenpiteen jälkeen tarvittavien hoitojen tehosta / turvallisuudesta, kuten radikaalista eturauhasleikkauksesta ei tällä hetkellä ole
- selitys siitä, mitä fotodynaamiseen toimenpiteeseen kuuluu, muun muassa se, että on noudatettava sääntöjä potilaan suojelemiseksi valolta 48 tuntia toimenpiteen jälkeen TOOKADin valolle herkistävän ominaisuuden vuoksi ja että potilaalle on annettava jäljennös TOOKADin pakkausselosteesta ennen fotodynaamista toimenpidettä
- selitys siitä, mitä sivuvaikutuksia potilaalla voi olla odotettavissa ja niiden saamisen todennäköisyydestä
- selitys toimenpiteestä sekä TOOKADin tehosta ja turvallisuudesta pakkausselosteessa olevien yksinkertaisten kaavioiden avulla.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta voidaan tutkia lisää TOOKADin pitkäaikaista tehoa ja sen vaikutusta sairauden etenemiseen, muun muassa mahdollista vaikutusta myöhempään radikaaliin hoitoon potilailla, joilla on matalariskinen eturauhassyöpä (lukuun ottamatta erittäin vähäistä riskiä), ja jotta voidaan määrittellä tarkemmin TOOKADin pitkäaikainen turvallisuus, myyntiluvan haltijan on tehtävä pitkän aikavälin havainnoiva kohorttitutkimus potilaista, joilla on yksipuolinen vähäisen riskin paikallinen eturauhassyöpä, jota hoidetaan TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä (CLIN1501 PCM401), ja toimitettava sen tulokset.	Lopullisten tutkimustulosten toimittaminen: 30.06.2028

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOOKAD 183 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
padeliporfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 183 milligrammaa padeliporfiinia (dikaliumsuolana)
Yksi millilitra valmista liuosta sisältää 9,15 milligrammaa padeliporfiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: mannitoli.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxemburg

12. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/1/17/1228/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Injektiopullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TOOKAD 183 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
padeliporfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 183 milligrammaa padeliporfiinia (dikaliumsuolana)
Yksi millilitra valmista liuosta sisältää 9,15 milligrammaa padeliporfiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: mannitoli.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxemburg

12. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/1/17/1228/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOOKAD 366 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
padeliporfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 366 milligrammaa padeliporfiinia (dikaliumsuolana)
Yksi millilitra valmista liuosta sisältää 9,15 milligrammaa padeliporfiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: mannitoli.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxemburg

12. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/1/17/1228/002

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOOKAD 366 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
padeliporfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 366 milligrammaa padeliporfiinia (dikaliumsuolana)
Yksi millilitra valmista liuosta sisältää 9,15 milligrammaa padeliporfiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: mannitoli.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxemburg

12. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/1/17/1228/002

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

TOOKAD 183 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
TOOKAD 366 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
padeliporfiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset sivuvaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä TOOKAD on ja mihin sitä käytetään?
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TOOKADia
3. Miten TOOKADia käytetään?
4. Mahdolliset sivuvaikutukset
5. TOOKADin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä TOOKAD on ja mihin sitä käytetään?

TOOKAD on padeliporfiinia (kaliumsuolana) sisältävä lääke. Sillä hoidetaan aikuisia miehiä, jolla on matalariskinen paikallinen eturauhassyöpä vain yhdessä lohossa, käyttämällä verisuoniin kohdistuvaa fotodynamiikkahoitoa (VTP, Vascular-Targeted Photodynamic). Hoito annetaan yleisanestesiassa (lääkärit nukuttavat sinut kivun ja epämukavuuden estämiseksi).

Kuidut asetetaan ontoilla neuloilla oikeaan paikkaan eturauhasessa. Kun TOOKAD on annettu, se on aktivoitava laservalolla, jolla valaistetaan kuitu, joka puolestaan kohdentaa valon syöpään. Aktivoitu lääke aiheuttaa sitten syöpäsolujen kuoleman.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät TOOKADia

TOOKADia ei saa käyttää

- jos olet allerginen padeliporfiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulle on tehty toimenpide eturauhasen hyvälaatuisen liikakasvun hoitamiseksi, mukaan lukien eturauhasen höyläysleikkaus (TURP)
- jos olet saanut tai saat parhaillaan hoitoa eturauhassyöpään
- jos sinulla on diagnosoitu maksahäiriö, jonka nimi on kolestaasi
- jos sinulla on peräsuolen alueella esiintyvän tulehduksellisen suolistosairauden pahenemisvaihe
- jos sinua ei voida nukuttaa yleisanestesialla tai sinulle ei voida tehdä invasiivisia toimenpiteitä.

Varoitukset ja varotoimet

Vain fotodynaamiseen toimenpiteeseen koulutettu henkilöstö saa käyttää TOOKADia.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos

- sinulla fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen on ihoärsytystä tai ongelmia näön kanssa tai silmien ärsytystä
- sinulla on vaikeuksia erektion saamisessa tai säilyttämisessä
- tunnet epänormaalia kipua fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen

- sinulla on ollut aiemmin virtsaputken kapenemiseen tai virtsasuihkuun liittyviä ongelmia
- sinulta pääsee tahattomasti virtsaa fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen
- sinulla on aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus tai mikä tahansa muu sairaus, joka voi lisätä peräsuolen ja virtsaputken välisen epänormaalin yhteyden (peräsuolen ja virtsaputken fistelin kehittymisen) riskiä
- sinulla on veren hyytymiseen liittyviä ongelmia
- sinulla on munuaisten vajaatoiminta tai noudatat ruokavaliota, jossa on rajoitettu kaliumin saantia ruoasta.

Tähän mennessä tietoa fotodynaamisen toimenpiteen vaikutuksista kahden vuoden jälkeen ei ole paljon, joten tällä hetkellä saatavilla ei ole tietoa siitä, ovatko TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annetun hoidon hyödyt pitkäkestoisia.

Jos tarvitset lisähoitoa, tällä hetkellä on vain vähän tietoa siitä, miten TOOKADin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmällä annettu hoito vaikuttaa muiden hoitojen (kuten eturauhasen poistoleikkaukseen tai sädehoitoon) tehoon ja turvallisuuteen.

Valoherkkyys

Voimakas valo voi aiheuttaa ihoreaktioita ja epä mukavaa tunnetta silmissä, kun TOOKADia on verenkierrassa.

Sinun on vältettävä 48 tunnin ajan toimenpiteen jälkeen suoraa altistusta auringonvalolle (myös ikkunoiden läpi) ja kaikille kirkkaille valonlähteille sekä sisällä että ulkona. Tämä koskee auringonottoa, kirkkaita tietokoneen näyttöjä (ks. varotoimenpiteet jäljempänä) ja lääkinnällisten laitteiden tutkimusvaloja.

Aurinkovoide ei suojaa siltä valotyypiltä (lähes infrapuna), joka voi aiheuttaa ongelmia toimenpiteen jälkeen.

Jos iholla tai silmissä tuntuu sairaalassa ollessasi epä mukavalta, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle, jotta valon määrää voidaan vähentää ja ryhtyä erityistoimenpiteisiin, joilla sinua voidaan suojella keino- ja luonnonvalolta.

Ensimmäiset 12 tuntia fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen

Toimenpiteen jälkeen sinun on pidettävä suojalaseja, ja sinua pidetään sairaalassa tarkkailussa vähintään kuusi tuntia himmeästi valaistussa huoneessa.

Lääkäri päättää, voidaanko sinut kotiuttaa toimenpidepäivän iltana. Sinun on ehkä jäätävä sairaalaan yön yli, jos et ole toipunut täysin yleisanestesiasta tai jos sairautesi sitä edellyttää.

Sinun on pysyttävä himmeästi valaistuissa tiloissa, etkä saa altistaa ihoa ja silmiä päivänvalolle. Käytä vain enintään 60 watin hehkulamppuja tai kuuden watin LED-lamppuja tai 12 watin energiansäästölamppuja. Voit katsoa televisiota kahden metrin päästä, ja kuuden tunnin kuluttua toimenpiteestä voit käyttää elektronisia laitteita, kuten älypuhelimia, tabletteja ja tietokoneita. Jos sinun on mentävä ulos päivän aikana, sinun on käytettävä suojavaatetusta ja erittäin tehokkaita suojalaseja ihosi ja silmiesi suojaamiseksi.

12–48 tuntia fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen

Voit mennä ulos päivänvalolla mutta vain varjoisille alueille tai pilvisellä säällä. Pukeudu tummiin vaatteisiin ja varo käsien ja kasvojen altistamista auringolle.

Kun toimenpiteestä on kulunut 48 tuntia, voit jatkaa normaalia elämää ja myös altistua suoralle auringonvalolle.

Potilaat, joilla on valoherkkyys sairauksia, ihosairauksia, kuten porfyria, tai aiempaa herkkyyttä auringonvalolle tai aiempi valoherkkyteen liittyvä ihotulehdus, eivät ole saaneet TOOKADia kliinisissä tutkimuksissa. TOOKADin lyhytkestoinen vaikutus kuitenkin tarkoittaa, että valotoksisuuden lisääntymisen riskin odotetaan olevan vähäinen, jos valolle altistumista koskevia varotoimia noudatetaan tunnollisesti.

Potilailla, jotka ovat saaneet silmänsisäistä VEGF:n estäjillä annettavaa hoitoa (lääkkeitä, joilla estetään uusien verisuonien kasvu), voi olla silmän valoherkkyyden lisäriski. Jos olet saanut aiemmin VEGF-hoitoa, sinun on suojattava silmäsi valolta erityisen huolellisesti 48 tuntia TOOKAD-injektion jälkeen. VEGF:n estäjiä ei suositella käytettäväksi yhtä aikaa TOOKADin kanssa.

Katso myös kohdasta ”Muut lääkkeet ja TOOKAD” lisätietoa valolle herkistävästä lääkkeistä.

Vaikeuksia erektion saamisessa tai säilyttämisessä

Erektion saamisessa tai säilyttämisessä voi olla joitakin vaikeuksia heti toimenpiteen jälkeen, ja vaikeudet voivat kestää yli kuusi kuukautta.

Eturauhasen lähellä olevien elinten vaurioiden riski

Koska valo kuljettavat kuidut on asetettava siten, että eturauhasen koko lohko altistuu, eturauhasen ulkopuolelle voi syntyä joitakin vaurioita. Tavallisesti kyse on vain eturauhasta ympäröivästä rasvasta, johon kohdistuvilla vaurioilla ei ole merkitystä, mutta myös lähellä olevat elimet, kuten virtsarakko ja peräsuoli, voivat vahingoittua. Tämä voidaan tavallisesti välttää huolellisella suunnittelulla, mutta jos näin kuitenkin käy, peräsuolen ja virtsarakon tai ihon välille voi muodostua epänormaali yhteys. Tämä on hyvin harvinaista.

Virtsaputkeen liittyvä ongelma

Jos sinulla on ollut aiemmin virtsaputken kapenemiseen tai virtsasuihkuun liittyviä ongelmia, hoito voi lisätä heikon virtsasuihkuun ja virtsaummen riskiä.

Virtsankarkailu

Lyhytaikaista virtsankarkailua on havaittu, ja se voi johtua virtsatieinfektiosta tai pidätysvaikeuksista, jotka johtuvat toimenpiteen aiheuttamasta virtsaputken ärsytyksestä. Tilanne paranee itseksensä tai infektion hoidolla.

Aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus

Jos sinulla on aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus tai mikä tahansa muu sairaus, joka voi lisätä peräsuolen ja virtsaputken välisen epänormaalien yhteyden (peräsuolen ja virtsaputken fistelin kehittymisen) riskiä, hoitoa saa antaa vastaa huolellisen arvioinnin jälkeen.

Veren epänormaali hyytyminen

Potilailla, joiden veri hyytyy epänormaalisti, voi olla erittäin runsasta verenvuotoa niiden neulojen sisääntyöntökohdassa, joita tarvitaan laservaloa ohjaavien kuitujen sijoittamiseksi. Tämä voi myös aiheuttaa mustelmia, verivirtsaisuutta ja/tai paikallista kipua. Epänormaalien hyytymisen ei odoteta vaikuttavan siihen, miten hyvin hoito tehoaa. On kuitenkin suositeltavaa lopettaa hyytymiseen vaikuttavien lääkeaineiden käyttö ennen fotodynaamista toimenpidettä sekä vähäksi aikaa sen jälkeen.

Katso myös kohdasta ”Muut lääkkeet ja TOOKAD” lisätietoa antikoagulanteista ja verihiutaleiden kokkaroitumista estävistä aineista.

Potilaat, joilla rajoitetaan kaliumin saantia ruoasta

Tämä lääke sisältää kaliumia. Yleisesti TOOKAD-annos sisältää alle yhden millimoolin (39 g) kaliumia, joten se on käytännössä ”kaliumiton”. Yli 115 kiloa painavat potilaat saavat kuitenkin yli yhden millimoolin kaliumia. Tämä olisi otettava huomioon potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, tai potilailla, joilla rajoitetaan kaliumin saantia ruoasta, koska seerumin kaliumpitoisuuden lisääntyminen olisi haitallista.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja TOOKAD

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä. Jotkin lääkkeet (erityisesti

lääkkeet, jotka lisäävät valoherkkyyttä tai vaikuttavat veren hyytymiseen) voivat saada aikaan yhteisvaikutuksen TOOKADin kanssa, ja niiden käyttö on lopetettava ennen TOOKADin käyttämistä. Sinua voidaan myös pyytää olemaan käyttämättä tiettyjä lääkkeitä useiden päivien ajan fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen. Lääkäri myös neuvoo, mitkä lääkkeet voidaan tarvittaessa vaihtaa toisiin ja milloin näiden lääkkeiden käyttö voidaan aloittaa uudelleen fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen.

Lääkäri voi neuvoa lopettamaan väliaikaisesti muun muassa seuraavien lääkkeiden käytön:

Lääkkeet, joilla on mahdollisesti valolle herkistävä vaikutus

- tietyt infektioiden hoidossa käytettävät antibiootit (tetrasykliinit, sulfonamidit, kinolonit)
- tietyt psyykkisten sairauksien hoidossa käytettävät lääkkeet (fenotiatsiinit)
- tietyt tyypin II diabeteksen hoidossa käytettävät lääkkeet (hypoglykeemiset sulfonamidit)
- tietyt verenpainetaudin, turvotuksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan hoidossa käytettävät lääkkeet (tiatsididiureetit)
- sieni-infektioiden hoidossa käytettävä lääke (griseofulviini)
- sydämen rytmihäiriöiden hoidossa käytettävä lääke (amiodaroni).

Näiden lääkkeiden käyttö on lopetettava viimeistään kymmenen päivää ennen TOOKADin kanssa tehtävää toimenpidettä, eikä niitä saa käyttää ainakaan kolmeen päivään toimenpiteen jälkeen, tai ne on korvattava muilla lääkkeillä, joilla ei ole valolle herkistäviä ominaisuuksia. Jos valolle herkistävän lääkkeen (kuten amiodaronin) käyttöä ei voida keskeyttää, herkkyys voi lisääntyä, ja sinun on suojattava itsesi suoralta auringonvalolta pidemmäksi ajaksi.

Antikoagulantit (veren hyytymistä estävät lääkkeet)

Näiden lääkkeiden (esim. asenokumarolin, varfariinin) käyttö on lopetettava vähintään kymmenen päivää ennen TOOKADin kanssa tehtävää fotodynaamista toimenpidettä.

Verihiutaleiden kokkaroitumista estävät aineet (lääkkeet, jotka vähentävät verihiiutaleiden takertumista toisiinsa ja vähentävät veren hyytymistä)

Näiden lääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon) käyttö on lopetettava vähintään kymmenen päivää ennen TOOKADin kanssa tehtävää fotodynaamista toimenpidettä, ja se voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan kolme päivää toimenpiteen jälkeen.

Muita lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia TOOKADin kanssa

Repaglinidin, atorvastatiinin, pitavastatiinin, pravastatiinin, rosuvastatiinin, simvastatiinin, bosentaanin ja glyburiden kaltaisten lääkkeiden käyttöä on vältettävä TOOKADin antopäivänä ja vähintään 24 tuntia antamisen jälkeen.

Ehkäisy

Sinun tai kumppanisi tai molempien on käytettävä tehokasta ehkäisyä, jotta kumppanisi ei tule raskaaksi 90 päivän aikana fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen. Kysy lääkäriltä ehkäisymenetelmistä ja siitä, miten kauan niitä käytetään. Jos kumppanisi tulee raskaaksi kolmen kuukauden kuluessa hoidostasi, sinun on ilmoitettava siitä välittömästi lääkärillesi.

Raskaus ja imetys

TOOKADia ei ole tarkoitettu naisten hoitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

TOOKADilla ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Koska toimenpiteeseen kuitenkin kuuluu yleisanestesia, et saa suorittaa monimutkaisia tehtäviä, kuten ajaa tai käyttää koneita 24 tuntia yleisanestesian jälkeen.

3. Miten TOOKADia käytetään?

TOOKAD on tarkoitettu ainoastaan sairaalakäyttöön. Vain fotodynaamiseen toimenpiteeseen koulutettu henkilöstö saa käyttää sitä.

Annos:

TOOKADin suositeltu annos on yksi kerta-annos (3,66 mg painokiloa kohti) laskimoon annettuna. Injektion kesto on kymmenen minuuttia.

Terveystieteiden ammattilaisille on ohjeita TOOKADin saattamisesta käyttövalmiiksi ennen injektiota kohdassa ”TOOKAD-injektiokuiva-aineen sekoittaminen liuokseen injektiota varten”.

Vain syövän sisältävä eturauhaslohko hoidetaan. Ei ole suositeltavaa tehdä eturauhaselle muita fotodynaamisia toimenpiteitä.

Fotodynaaminen toimenpide

Fotodynaamista toimenpidettä edeltävänä päivänä ja fotodynaamisen toimenpiteen aluksi sinulle annetaan peräruiske peräsuolen puhdistamiseksi. Lääkäri voi määrätä antibiootteja infektion estämiseksi sekä alfasalpaajia (virtsaamisvaikeuksien ehkäisemiseksi annettavia lääkkeitä). Sinut nukutetaan yleisanestesiassa ennen fotodynaamista toimenpidettä. Laservaloa kuljettavat kuidut työnnetään eturauhasen ontoilla neuloilla. TOOKAD aktivoidaan heti injektion jälkeen valaisemalla ne kuitujen kautta niihin liitetystä laserlaitteesta.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lisäksi neulojen työntäminen eturauhasen ja virtsakatetrin asentaminen toimenpiteen ajaksi voivat aiheuttaa muita haittavaikutuksia.

TOOKAD ja fotodynaaminen toimenpide voivat aiheuttaa mahdollisia haittavaikutuksia.

Kerro lääkäriillesi välittömästi, jos saat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista.

- Virtsaumpi (virtsaaminen ei onnistu). Muutama päivä fotodynaamisen toimenpiteen jälkeen joillakin potilailla voi olla vaikeuksia virtsata (heikko suihku virtsaputken ahtautumisen vuoksi) tai se ei onnistu lainkaan. Tämä voi vaatia katetrin asentamista virtsarakkoon siittimen kautta. Katetria pidetään paikallaan muutama päivä tai viikko, jotta voit tyhjentää virtsarakon.
- Toimenpiteen jälkeen voi esiintyä kuumetta, kipua ja turvotusta toimenpidealueella. Nämä voivat olla merkkejä virtsateiden, eturauhasen tai sukuelinten infektiosta. Tässä tapauksessa sinun on otettava yhteyttä lääkäriin, koska sinulta on ehkä otettava veri- tai virtsakoe ja tarvitetset ehkä antibioottihoitoa. Nämä infektiot ovat tavallisesti helppohoitoisia.

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi voi esiintyä myös muita haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- Virtsaamisongelmat tai kipu virtsatessa (muun muassa kipu tai epämukavuus virtsatessa, kipu virtsarakossa, äkillinen virtsaamistarve tai tihentynyt virtsaamistarve öisin, virtsankarkailu).
- Sukupuolielämään liittyvät ongelmat (muun muassa vaikeuksia erektion saamisessa tai säilyttämisessä, siemensyöksyn epäonnistuminen, seksuaalisen halun katoaminen tai kipu sukupuoliyhdyntä aikana).
- Verta virtsassa (verivirtsaisuus).
- Perineaalinen vaurio, muun muassa mustelmat ihossa, mustelmat lähellä paikkaa, josta neulat työnnetään eturauhasen, kipu ja arkuus).
- Kipu ja epämukavuus sukuelimissä (kivesten tai lisäkivesten tulehtuminen, eturauhasen tulehduksesta tai fibroosista johtuva kipu).

Yleiset sivuvaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Epämukava tunne peräaukossa (epämukava tunne lähellä peräaukkoa tai juuri peräaukon sisäpuolella), peräpukamat, peräaukkokipu).
- Suolisto-ongelmat (muun muassa ripuli tai satunnainen ulosteenpidätyskyvyttömyys).
- Yleinen ja tuki- ja liikuntaelinten kipu (lihaskipu, kipu raajojen päissä, selkäkipu tai vuoto niveliin).
- Siemennesteessä verta.
- Korkea verenpaine.
- Veren lipidiarvojen suureneminen, laktaattidehydrogenaasiarvojen suureneminen, valkosolujen määrän lisääntyminen, veren kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen, kaliumin väheneminen, prostataspesifisen antigeenin (PSA) lisääntyminen.
- Ihoreaktiot, eryteema (punoitus), ihottuma, kuivuus, kutina, pigmentinpuutos.
- Koagulaatioon liittyvien verikokeiden epänormaalit tulokset.
- Epämukava tunne vatsan alueella.
- Väsymys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- Huimaus, kaatuilu.
- Päänsärky.
- Aistihäiriö, formikaatio (tunne, että iholla tai ihon alla on muurahaisia).
- Silmien ärsytys, fotofobia (valonarkuus).
- Rasitushengenahdistus (liiallinen hengenahdistus fyysisen aktiivisuuden aikana tai sen jälkeen).
- Mielialahäiriöt.
- Painon lasku.

Sivuvaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset sivuvaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa sivuvaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla sivuvaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. TOOKADin säilyttäminen

Sinun ei tarvitse säilyttää tätä lääkettä. Tämän lääkkeen säilytys on hoitoalan ammattilaisen vastuulla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Säilytä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä TOOKAD sisältää

- Vaikuttava aine on padeliporfiini.
Yksi TOOKAD 183 mg -injektiopullo sisältää padeliporfiinin dikaliumsuolaa määrän, joka vastaa 183 milligrammaa padeliporfiinia.

Yksi TOOKAD 366 mg -injektiopullo sisältää padeliporfiinin dikaliumsuolaa määrän, joka vastaa 366 milligrammaa padeliporfiinia.

Yksi millilitra käyttökuuntoon saatettua liuosta sisältää 9,15 milligrammaa padeliporfiinia.

- Toinen ainesosa on mannitoli.

TOOKADin kuvaus ja pakkauksen sisältö

TOOKAD on tummaa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.

TOOKAD 183 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten -pakkaus sisältää meripihkanvärisen lasisen injektiopullon, jossa on sininen korkki.

TOOKAD 366 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten -pakkaus sisältää meripihkanvärisen lasisen injektiopullon, jossa on valkoinen korkki.

Myyntiluvan haltija

Steba Biotech S.A.
14a Rue des Bains
L-1212 Luxembourg
Luxemburg

Valmistaja

LIOF-PHARMA S.L.
c/ Hermanos Lumiere 5
Parque Tecnológico Miñano
01510 Alava
Espanja

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

TOOKAD-injektiokuiva-aineen saattaminen käyttökuuntoon

Liuos on valmistettava himmeästi valaistussa tilassa lääkkeen valolle herkistävien ominaisuuksien vuoksi.

1. Tee liuos käyttövalmiiksi lisäämällä
 - TOOKAD 183 mg –valmisteen injektiopulloon **20 millilitraa** 5-prosenttista glukoosiliuosta.
 - TOOKAD 366 mg –valmisteen injektiopulloon **40 millilitraa** 5-prosenttista glukoosiliuosta.
2. Pyörittele injektiopulloa kevyesti kaksi minuuttia. Valmiin liuoksen vahvuus on 9,15 mg/ml.
3. Anna injektiopullon olla kolmen minuutin ajan pystyasennossa sekoittamatta tai liikuttamatta sitä.
4. Siirrä injektiopullon sisältö läpinäkymättömään ruiskuun.
5. Anna läpinäkymättömän ruiskun olla kolmen minuutin ajan pystyasennossa sen varmistamiseksi, että kaikki vaahto häviää.
6. Aseta ruiskuun 0,22 mikrometrin injektiosuodatin.
7. Yhdistä läpinäkymätön letku suodattimeen.

Käyttökuuntoon saatettu injektio-liuos on tummaa.

TOOKADin valaisu valoaktivoitua varten

TOOKAD aktivoidaan paikallisesti välittömästi injektion jälkeen 753 nanometrin laservalolla, joka välitetään interstitiaalisten optisten kuitujen avulla laserlaitteesta, jonka teho on 150 milliwattia kuitusenttimetriä kohti ja joka tuottaa energiaa 200 joulea senttimetriä kohti, 22 minuutiksi ja 15 sekunniksi.

Optisen kuidun sijoittaminen on suunniteltava toimenpiteen alussa käyttämällä hoidonohjausohjelmaa. Toimenpiteen aikana optiset kuidut valitaan ja sijoitetaan transperineaalisesti eturauhaseen ultraääniohjauksessa siten, että kohdekudoksen valon tiheyden indeksiksi (LDI) saadaan vähintään 1.

Säilyttäminen

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun TOOKAD on saatettu injektiopullossaan käyttökuntoon 5-prosenttisella glukoosiliuoksella, sen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili kahdeksan tuntia 15–25 °C:ssa ja 5±3 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.