

1. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

TOOKAD 183 mg por oldatos injekcióhoz

TOOKAD 366 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

TOOKAD 183 mg por oldatos injekcióhoz

183 mg padeliporfint tartalmaz (di-kálium só formájában) injekciós üvegenként.

TOOKAD 366 mg por oldatos injekcióhoz

366 mg padeliporfint tartalmaz (di-kálium só formájában) injekciós üvegenként.

9,15 mg padeliporfint tartalmaz az elkészített oldat milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

A por egy sötét liofilizátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TOOKAD monoterápiaként a korábban nem kezelt, egyoldali, alacsony kockázatú prostata adenocarcinoma kezelésére javallott felnőtt betegeknél, legalább 10 éves várható élettartam és az alábbi feltételek fennállása esetén:

- T1c vagy T2a klinikai stádium;
- Gleason-pontszám ≤ 6 nagy felbontású biopsziás stratégiák alapján;
- PSA ≤ 10 ng/ml;
3 pozitív daganatos minta 5 mm-es maximális daganathosszúsággal bármely mintában vagy 1-2 pozitív daganatos minta $\geq 50\%$ -os daganatos érintettséggel bármely mintában vagy PSA-sűrűség $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A TOOKAD kizárólag kórházban alkalmazható. Kizárólag a véredényeket célzó fotodinámiás terápiára (VTP) kiképzett személyzet alkalmazhatja a gyógyszert.

Adagolás

A TOOKAD javasolt dózisa egyszeri 3,66 mg/testtömegkg padeliporfin.

A TOOKAD-ot a focalis VTP részeként alkalmazzák. A VTP-eljárást általános anesztéziában végzik, rectalis előkészítést követően. A kezelőorvos döntése alapján profilaktikus antibiotikumokat és alfa-blokkolókat írhatnak elő.

A prostata ugyanazon lebenyének ismételt kezelése, illetve az ellenoldali lebeny későbbi kezelése nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nincsenek rendelkezésre álló adatok. Májkárosodásban szenvedő betegeknél várhatóan növekszik és/vagy elhúzódik a padeliporfin-expozíció. Speciális adagolási javaslat nem adható. Súlyos májkárosodás esetén a TOOKAD fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó.

Cholestasis diagnózisa esetén a TOOKAD ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

A TOOKAD renalis kiválasztódása minimális, ezért vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra.

Ez a gyógyszer káliumot tartalmaz, amit figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont).

Idősek

Ebben a populációban speciális dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A TOOKAD-nak gyermekeknél az alacsony kockázatú, lokalizált prosztaták kezelésében nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A TOOKAD intravénásan alkalmazandó. A TOOKAD alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Megvilágítás a TOOKAD fotoaktivációjához

Az oldatot intravénás injekcióban, 10 perc alatt kell beadni. Ezután a prostatát azonnal, 22 percen és 15 másodpercen keresztül 753 nm-es lézerfényvel kell megvilágítani, amit interstitialis optikai szálak útján juttatnak be egy lézerekészülékből 150 mW/szál-cm teljesítménnyel, amelyek 200 J/cm energiát adnak le.

Az optikai szálak elhelyezését az eljárás kezdetén a kezelést segítő szoftver segítségével kell megtervezni. Az eljárás során a prostata alakja és mérete alapján választják ki az optikai szálak számát és hosszát, majd ultrahangos vezérlés segítségével, transperineálisan vezetik be azokat a prostata mirigyállományába, hogy a célzott szövet fénysűrűségi mutatója (LDI) ≥ 1 legyen. Nem végezhető el a kezelés azoknál a betegeknél, akiknél LDI ≥ 1 nem érhető el (lásd 5.1 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Minden olyan korábbi beavatkozás a prostatán, amelynél a húgycső belső záróizma sérülhetett, beleértve a benignus prostata hypertrophia miatt végzett transurethralis prostata resectiót (TURP) is. Folyamatban lévő vagy korábbi kezelés prosztaták miatt.

Olyan betegek, akiknél cholestasist diagnosztizáltak.

A végbelet érintő gyulladásos bélbetegség aktuális exacerbációja (lásd 4.4 pont).

Minden olyan betegség, ami kizárja általános anesztetikumok vagy invazív eljárások alkalmazását.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tumor lokalizáció

A kezelést megelőzően pontosan lokalizálni kell a daganatot, és meg kell erősíteni annak egyoldalúságát a jelenlegi legjobb gyakorlaton alapuló, nagy felbontású biopsziás stratégiák, például multiparaméteres MRI-alapú stratégiák vagy sablon alapú biopsziás eljárások alkalmazásával.

Klinikai vizsgálatokban mindkét prostatalebeny egyidejű kezelése kedvezőtlenebb eredménnyel járt, ezért ennek elvégzése nem javasolt.

Elégtelen eredmény esetén a betegek az azonos oldali lebeny ismételt kezelésén vagy az ellenoldali lebeny későbbi kezelésén estek át a második TOOKAD-VTP-eljárás hatásosságának és biztonságosságának meghatározása céljából.

A TOOKAD-VTP utáni követés

A TOOKAD-kezelést követő 2 év utáni időszakról korlátozott mennyiségű biopsziás adat áll rendelkezésre, így a hosszú távú hatásosság nem ismert. A kezelt lebeny 12 és 24 hónappal később végzett kontroll biopsziája során residualis daganatot találtak általában a kezelt térfogaton kívül, de esetenként a necrosis területén belül is.

A hosszú távú eredményre és a betegség progressziója esetén a TOOKAD-kezelést követő, helyi hegesedés lehetséges következményeire vonatkozó adatok korlátozottak.

Jelenleg kimutatható, hogy a TOOKAD-VTP késlelteti a radikális terápia szükségességét, és az azzal társuló toxicitást. Hosszabb követésre van szükség annak meghatározáshoz, hogy a TOOKAD-VTP gyógyító hatással lesz-e a betegek egy részénél.

A TOOKAD-VTP után a betegeknél rectalis digitális vizsgálatot kell végezni, és ellenőrizni kell a szérum PSA-szintet, beleértve a PSA dinamika értékelését is (PSA duplázódási idő és PSA sebesség). A PSA-szintet a VTP utáni első két évben 3 havonta, ezt követően pedig félévente kell ellenőrizni a PSA dinamikájának értékelésére (PSA duplázódási idő, PSA sebesség). Rectalis digitális vizsgálat elvégzése javasolt évente legalább egyszer, illetve gyakrabban, ha klinikailag indokolt. Rutin biopszia javasolt a VTP után 2–4 és 7 évvel, kiegészítő biopsziákkal a klinikai/PSA értékelés alapján. Multiplanáris MRI vizsgálat végezhető a döntéshozatal elősegítése érdekében, azonban jelenleg nem helyettesítheti a biopsziát. Pozitív biopszia eredmények esetén az alacsony kockázatú betegség kritériumain kívül eső (azaz GS >6, >3 pozitív minta vagy bármely minta hossza >5 mm) betegeknél radikális terápiát kell javasolni.

A VTP-eljárást követő radikális terápia

A későbbi radikális terápia (műtét vagy irradiáció) biztonságossága és hatásossága bizonytalan. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a TOOKAD-VTP után végzett radikális prostatectomia biztonságosságáról és hatásosságáról. Kiszámú műtėti sorozatokban T3 daganatokról, pozitív szélekről és impotenciáról számoltak be. A pivotális, európai, III. fázisú vizsgálat 24 hónapja alatt egy betegnél sem végeztek a TOOKAD-VTP után radikális sugárterápiát.

Fényérzékenység

A TOOKAD-VTP utáni fényexpozíció esetén fennáll a bőr és a szem fényérzékenységének kockázata.

Fontos, hogy az eljárás után 48 órán keresztül minden beteg tartsa be a fényvédelmi intézkedéseket, hogy csökkenjen a bőr és a szem károsodásának kockázata.

A betegeknél kerülniük kell a közvetlen napfény (beleértve az ablakon keresztül bejutó fényt is) és minden erős fényforrás expozícióját, beltéren és kültéren egyaránt. Ide tartozik a szolárium, az erős fényű számítógép monitor és orvosi vizsgálati fényforrások, például az ophtalmoscop, az otoscop és az endoszkópiás eszközök, a VTP-eljárás után 48 órán keresztül.

A fényvédő krémek nem védenek a infravörös-közeli fény ellen, ezért nem nyújtanak megfelelő védelmet.

Amennyiben a kórházi tartózkodás alatt a beteg kellemetlen érzésről számol be a bőrén vagy a szemében, csökkenteni kell a megvilágítás szintjét, és külön gondoskodni kell a beteg mesterséges és természetes fényrel szembeni védelméről.

A VTP-eljárás utáni első 12 óra

A betegnek védőszemüveget kell viselnie, és orvosi felügyelet alatt állnia legalább 6 órán keresztül egy gyenge megvilágítású szobában.

A kezelőorvos döntése alapján a beteget a műtét napján este haza lehet engedni.

A betegnek gyenge megvilágítású környezetben kell tartózkodnia, a bőr és a szemek közvetlen napfény-expozíciója nélkül. A beteg csak legfeljebb 60 watt teljesítményű hagyományos izzókat vagy azzal egyenértékű fényforrásokat (azaz LED fényforrások esetében 6 watt, fluoreszcens, alacsony energiájú fényforrások esetében pedig 12 watt) használhat.

A beteg nézhet tévét 2 méteres távolságból, valamint 6 óra elteltével használhat elektronikai készülékeket, például okostelefont, táblagépet és számítógépet. Amennyiben a betegnek a nappali órákban kültérre kell mennie, védőruházatot és magas szintű védelmet biztosító védőszemüveget kell viselnie a bőre és a szeme védelme érdekében.

A VTP-eljárás utáni 12–48 óra

A beteg a nappali órákban kültérre kimehet, azonban csak árnyékos területekre, illetve borult időben. Sötét színű ruházatot kell viselnie, és óvatosan kell eljárnia, amikor a kezét vagy arcát napfénynek teszi ki.

Az eljárás után 48 órával a beteg visszatérhet a normális tevékenységeihez, és tolerálja a napfényt.

A klinikai vizsgálatokban fényérzékeny dermatitisben, bőrbetegségekben, például porphyriában szenvedő betegek, valamint olyan betegek, akik korábban érzékenyek voltak a napfényre, nem kaptak TOOKAD-ot. Azonban a TOOKAD hatásának rövid időtartama azt jelenti, hogy a fokozott fototoxicitás kockázata várhatóan alacsony, amennyiben ezek a betegek szigorúan betartják a fényexpozícióra vonatkozó óvintézkedéseket.

A szem fényérzékenységeinek nagyobb kockázata állhat fenn olyan betegeknél, akik intraocularis anti-VEGF-kezelésben részesültek. A korábban VEGF-kezelésben részesült betegeknek különösen ügyelniük kell a szemek fénytől való védelmére a TOOKAD injekciót követő 48 órában. A szisztémás VEGF-gátlók egyidejű alkalmazása a TOOKAD-dal nem javasolt.

A fényérzékenységet okozó gyógyszerekkel való kölcsönhatásokat lásd a 4.5 pontban.

Merevedési zavar

Merevedési zavar jelentkezhet akkor is, ha a radikális prostatectomiát elkerülték.

Bizonyos fokú merevedési zavar lehetséges az eljárás után rövid idővel, amely 6 hónapnál tovább is fennállhat (lásd 4.8 pont).

Extraprostaticus necrosis

Extraprostaticus necrosis léphet fel a periprostaticus zsírszövetben, amely nem társul klinikai tünetekkel.

Kiterjedt extraprostaticus necrosis jelentkezett a lézer helytelen kalibrációjának vagy az optikai szálak helytelen elhelyezésének eredményeként (lásd 4.8 pont). Ennek következtében fennáll a környező struktúrák, például a húgyhólyag és/vagy a végbél károsodásának, valamint recto-urethralis vagy külső fistula kialakulásának lehetséges kockázata. A szálak helytelen elhelyezése miatt egy esetben húgyúti fistula alakult ki.

A klinikailag jelentős extraprostaticus necrosis kockázatának csökkentése érdekében a készüléket gondosan kalibrálni kell, és használni kell a kezelést segítő szoftvert.

Vizeletretentio/urethralis szűkület

Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében urethralis szűkület vagy vizelési problémák szerepel, a TOOKAD-VTP-eljárás után nagyobb a kockázata a gyenge vizeletfolyásnak és a vizeletretentionak. Az eljárás után közvetlenül jelentkező vizeletretentiót az átmeneti prostataoedemának tulajdonították, és általában csupán rövid távú újrakatéterezést igényelt.

Az eljárás után néhány hónappal az urethralis szűkület következményeként gyenge vizeletfolyás alakult ki. Bizonyos esetekben a bulbaris elhelyezkedés arra utalt, hogy a szűkületet a hólyagkatéterezés okozta. Más esetekben a húgycsőszűkület a TOOKAD-VTP által kiváltott necrosis késői szövődménye lehetett.

Bár a már meglévő szűkületben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból, az ilyen betegeknél a TOOKAD-VTP után fennáll a stenosis fokozódásának lehetséges kockázata (lásd 4.8 pont).

Vizeletinkontinencia

A záróizom károsodásának kockázata a szálak elhelyezésének a kezelést segítő szoftverrel történő, gondos tervezése révén minimalizálható. Súlyos, hosszú távú vizelet-inkontinenciát figyeltek meg egy betegnél, aki korábban transsurethralis prostatectomián (TURP) esett át. Ezt az eseményt nem a helytelen eljárással, hanem inkább a belső húgycső-záróizom TURP-ból eredő, korábbi sérülésével hozták összefüggésbe. A TOOKAD-VTP-eljárás ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik korábban olyan prostatán végzett beavatkozáson estek át, amely során a belső húgycső-záróizom sérülhetett, beleértve a benignus prostata hypertrophia miatt végzett transsurethralis resectiót (TURP) is (lásd 4.3 pont).

Gyulladásos bélbetegség

A TOOKAD-VTP csak klinikai vizsgálatot követően alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében aktív rectalis gyulladásos bélbetegség vagy bármilyen olyan betegség szerepel, amely növelheti a recto-urethralis fistula kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).

Alkalmazás véralvadási zavar esetén

Véralvadási zavar esetén kiterjedt vérzés jelentkezhet az optikai szálak behelyezéséhez szükséges tűk bevezetése miatt. Ez okozhat véraláfutást, haematuriát és/vagy helyi fájdalmat is. A véralvadás elhúzódása várhatóan nem csökkenti a TOOKAD-VTP-kezelés hatékonyságát, azonban javasolt a véralvadást befolyásoló gyógyszerek adásának a VTP-eljárás előtti és az azt követő közvetlen időszakban történő felfüggesztése (lásd 4.5 pont).

Alkalmazás ellenőrzött kálium-diétát tartó betegeknél

A készítmény káliumot tartalmaz, ami az általános dózisban (3,66 mg/ttkg) kevesebb mint 1 mmol (39 mg), azaz gyakorlatilag „káliummentes”. Azonban 115 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél ezt a mennyiséget túl fogják lépni. Ezt figyelembe kell venni csökkent vesefunkciójú, illetve ellenőrzött kálium-diétát tartó betegeknél, akiknél a szérum-káliumszint emelkedése káros lenne (lásd 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

OATP1B1- és OATP1B3-transzporterek

Az *in vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a TOOKAD terápiás koncentrációban valószínűleg nem gátolja a citokróm-P450 enzimeket, azonban gátolhatja az OATP1B1- és OATP1B3-transzportereket (lásd 5.2 pont).

A kölcsönhatás mértékét klinikailag nem vizsgálták, azonban az OATP1B1 és OATP1B3 egyidejűleg alkalmazott szubsztrátjainak átmeneti koncentrációemelkedése nem zárható ki. Az OATP1B1 és OATP1B3 szubsztrátját képező gyógyszerek (repaglinid, atorvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin, bozentán, gliburid) alkalmazása, amelyeknél koncentrációfüggő, súlyos

mellékhatásokat figyeltek meg, a TOOKAD-infúzió napján és azt követően legalább 24 órán át kerülendő. Egyidejű alkalmazás során körültekintéssel kell eljárni, és szoros monitorozás javasolt.

Fényérzékenységet kiváltó gyógyszerek

A potenciálisan fényérzékenységet kiváltó gyógyszerek (például tetraciklinek, szulfonamidok, kinolonok, fenotiazinek, szulfonilurea hipoglikémiás szerek, tiazid diuretikumok, grizeofulvin vagy amiodaron) alkalmazását a TOOKAD-eljárás előtt 10 nappal és azt követően 3 napig fel kell függeszteni vagy más, fényérzékenységet nem okozó kezeléssel helyettesíteni. Amennyiben egy fényérzékenységet okozó gyógyszert (például amiodaron) nem lehetséges leállítani, fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy fokozott érzékenység jelentkezik a napfényrel szemben, és szükség lehet arra, hogy hosszabb időn át védjék magukat a közvetlen fényexpozícióval szemben (lásd 4.2 pont).

Véralvadásgátlók és trombocitaaggregáció-gátlók

A véralvadásgátló és a trombocitaaggregáció-gátló gyógyszereket (például acetilszalicilsav) a TOOKAD-eljárás előtt legalább 10 nappal fel kell függeszteni. A trombocitaaggregáció megakadályozó vagy csökkentő gyógyszerek adása az eljárás után legalább 3 napig nem kezdhető újra.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás

Amennyiben a beteg nemi életet él fogamzóképes nővel, a betegnek és/vagy partnerének a VTP-eljárás után 90 napig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a terhesség megelőzése érdekében.

Terhesség és szoptatás

A TOOKAD nők számára nem javallott.

Termékenység

A padeliporfin reprodukciós toxicitását és termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Azonban állatoknál a spermatogenezis összes stádiumát megfigyelték. Egy magas dózist kapó hímnél a *tubuli seminiferi* hámjának minimális, vakuolizációval kísért degenerációját is megfigyelték. Ezeket az elváltozásokat véletlenül tartották, és valószínűleg az intravénás alkalmazási eljárással kapcsolatosak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TOOKAD nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban, mivel az eljárást általános anesztéziában végzik, a betegek nem végezhetnek komplex feladatokat, például nem vezethetnek gépjárművet és nem kezelhetnek gépeket az általános anesztézia alkalmazása után 24 órán keresztül.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A II. és III. fázisú vizsgálatokban leggyakrabban jelentett mellékhatások az urogenitalis szervrendszert érintő rendellenességek: dysuria (25,1%), merevedési zavar (21,1%), haematuria (19,6%), perinealis fájdalom/haematoma (15,3%), vizeletretentio (13,3%), sürgető vizelési inger (9,0%), pollakisuria (7,3%), húgyúti fertőzések (5,5%), inkontinencia (5,3%) és az ejakuláció elmaradása (5,0%).

Feltehetően az általános anesztéziához köthető, nem specifikus mellékhatásokat is megfigyeltek: átmeneti globális amnesia, bradycardia, sinus arrhythmia, pitvarfibrilláció, hypotensio, bronchospasmus, garatgyulladás, légúti elzáródás, hányinger, hányás, székrekedés, láz, a beavatkozással kapcsolatos hypotensio. Egyes esetekben hepatotoxicitásról (1,5%), például emelkedett transzaminázszintekről is beszámoltak. Ezek mindegyike enyhe intenzitású volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A bejelentett mellékhatások az alábbiakban szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra az 1. táblázatban. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

1. táblázat: Az összesített biztonságossági elemzés során a TOOKAD-dal és/vagy a vizsgálati eszközzel és/vagy a vizsgálati eljárással kapcsolatosnak tartott mellékhatások összefoglalása (N=398)

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Genitális és húgyúti fertőzések ¹
	Nem gyakori	Prostatatályog
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Csökkent libidó
		Affektív rendellenesség
		Encopresis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Fejfájás
		Szédülés
		Ischias
		Érzészavar
		Bizsergés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Szemirritáció
		Photophobia
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Haematoma
		Hypertensio
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Terhelésre jelentkező dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Aranyér
		Anorectalis discomfort ²
		Hasi fájdalom
		Rectalis vérzés ³
	Nem gyakori	Hasi discomfort
		Rendellenes széklet
Hasmenés		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatotoxicitás ⁴
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Ecchymosis
	Nem gyakori	Bőrkiütés
		Erythema
		Bőrszárazság
		Pruritus
		Bőr depigmentáció
		Bőrreakció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hátfájás ⁵
	Nem gyakori	Lágyéktáji fájdalom
		Izomvérzés
		Haemarthros
		Musculoskeletalis fájdalom
Végtagfájdalom		

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Vizeletretentio
		Haematuria
		Dysuria ⁶
		Vizelési zavarok ⁷
	Gyakori	Urethra stenosis
		Vizelet-incontinentia ⁸
	Nem gyakori	Uretericus vérzés
		Urethralis vérzés
		Húgyúti rendellenességek
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Perinealis fájdalom ⁹
		Férfi szexuális funkciózavar ¹⁰
	Gyakori	Prostatitis
		Genitális fájdalom ¹¹
		Prostata-fájdalom ¹²
		Haemospermia
	Nem gyakori	Genitális vérzés
		Péniszduzzanat ¹³
		Prostata-vérzés
		Hereduzzanat
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
	Nem gyakori	Asthenia
		A katéter helyén fellépő fájdalom
		Lézerkészülék meghibásodása
		Véraláfutás az infúzió beadási helyén
		Nodusus
		Fájdalom
		Az alkalmazás helyén fellépő erythema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Véralvadási zavar ¹⁴
	Nem gyakori	Emelkedett laktát-dehidrogenázszint a vérben
		Emelkedett vér karbamidszint
		Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz szint
		Emelkedett vér koleszterinszint
		Emelkedett vér kreatinin-foszfokináz szint
		Csökkent vér káliumszint
		Csökkent alacsony denzitású lipoprotein szint
		Csökkent neutrofilszám
		Emelkedett PSA
		Testsúlycsökkenés
		Emelkedett fehérvérsejtszám
		Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövödmények
Nem gyakori	Ismételt sebészeti beavatkozás	
	Contusio	
	Vizeletcsepegés az eljárás után	
	Az eljárással kapcsolatos fájdalom	
	Váladékozás az eljárás után	
	Elesés	

Az alábbi kifejezések a mellékhatások egy-egy csoportját képviselik, amelyek inkább egy betegséget írnak le, semmint egyetlen eseményt.

¹ Urogenitalis fertőzés (húgyúti fertőzés, orchitis, epididymitis, cystitis).

- 2 Anorectalis discomfort (proctalgia, rectalis tenesmus).
- 3 Rectalis vérzés (analís vérzés).
- 4 Hepatotoxicitás (emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-és glutamát-oxálacetát-transzamináz-szintek).
- 5 Hátfájdalom (intervertebralis discus protrusio).
- 6 Dysuria (húgyhólyagtáji fájdalom, húgyhólyag spasmus, hypertoniás húgyhólyag, urethralis görcs, húgyúti fájdalom).
- 7 Vizelési zavarok (sürgető vizelési inger, pollakiuria, nocturia, csökkent vizeletfolyás, erőltetett vizelés).
- 8 Vizelet-incontinencia (sürgősségi incontinencia, incontinencia, stressz-incontinencia).
- 9 Perinealis fájdalom (kismedencei fájdalom).
- 10 Férfi szexuális diszfunkció (merevedési dysfunctio, ejakuláció elmaradása, dyspareunia, ejakulációs zavar, hypospermia, fájdalmas ejakuláció, retrográd ejakuláció, szexuális dysfunctio, csökkent ondótérfogat).
- 11 Genitális fájdalom (péniszfájdalom, herefájdalom, herezacskó fájdalom, nem fertőzőes orchitis, ondóvezeték-gyulladás, genitális contusio).
- 12 Prostata-fájdalom (prostatismus, prostata-rendellenességek, prostata-fibrosis).
- 13 Péniszduzzanat (balanoposthitis).
- 14 Véralvadási zavar (emelkedett fibrin D-dimer-szint, megnyúlt aPTI, emelkedett INR).
- 15 Perinealis sérülés (az eljárást követő haematoma, necrosis, perinealis haematoma, kismedencei haematoma).

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Merevedési zavar

A III. fázisú európai vizsgálatban a TOOKAD-VTP karon szereplő betegek közül 60 (30,5%) beteg tapasztalt merevedési zavart, 16 (8,1%) pedig az ejakuláció elmaradását. 53 (26,9%) betegnél a merevedési zavar több mint 6 hónapig állt fenn, beleértve azt a 34 beteget (17,3%) is, akiknél a merevedési zavar nem szűnt meg a vizsgálat végéig. Az elemzést az egyoldali VTP-n áteső betegekre korlátozva 33 (16,8%) betegnél állt fenn a merevedési zavar több mint 6 hónapig, beleértve azt a 17 beteget is (8,6%), akiknél a merevedési zavar nem szűnt meg a vizsgálat végéig.

Vizeletretentio

A III. fázisú európai vizsgálatban 30 (15,2%) betegnél jelentkezett vizeletretentio. A vizelet-retentio kialakulásáig eltelt medián idő 3 nap (1–417), annak medián időtartama 10 nap (1–344) volt.

Urogenitális fertőzések

A leggyakoribb fertőzések az orchitis, epididymitis és a húgyúti fertőzések, beleértve a cystitist is. A III. fázisú európai vizsgálatban a TOOKAD-VTP karon 20 (10,2 %) betegnél jelentkezett urogenitális fertőzés. Öt (2,5%) beteg esetében a fertőzést súlyosnak tartották. Az urogenitális fertőzés kialakulásáig eltelt medián idő 22,5 nap (4–360), annak medián időtartama 21 nap (4–197) volt.

Vizeletinkontinencia

A III. fázisú európai vizsgálatban 25 (12,7%) betegnél jelentkezett vizeletinkontinencia (beleértve az inkontinenciát, a stresszinkontinenciát és a sürgősségi inkontinenciát). A vizeletinkontinencia kialakulásáig eltelt medián idő 4 nap (1–142) volt. 18 beteg esetében a mellékhatás 63,5 napos (1–360) medián időtartam után megszűnt, 7 beteg esetében pedig a vizsgálat végén még fennállt a mellékhatás. Csupán egy (0,5%) betegnél alakult ki súlyos (3-as fokozatú) vizeletinkontinencia. Egyik betegnél sem volt szükség az inkontinencia miatt műtétre.

Perinealis sérülés, perinealis fájdalom és prostatitis

A kontrollos, III. fázisú európai vizsgálatban 46 (23,4%) betegnél fordult elő perinealis sérülés és perinealis fájdalom. Egyes esetekben fájdalomcsillapításra volt szükség a perinealis fájdalom vagy az anorectalis discomfort miatt. Egy betegnél 3-as fokozatú perinealis fájdalom jelentkezett, amely a VTP-eljárás után 35 héttel kezdődött és körülbelül 35 hétig tartott, mire következmény nélkül megszűnt.

A kontrollált, III. fázisú európai vizsgálatban 7 (3,6%) betegnél lépett fel prostatitis. Egy betegnél 3-as fokozatú, súlyosnak tekintett prostatitis jelentkezett, amely a VTP-eljárás után 4 nappal kezdődött, és körülbelül 31 napig tartott, mire következmény nélkül megszűnt.

Húgycsőszűkület

A pivotális, III. fázisú, európai vizsgálatban közepesen súlyos vagy súlyos húgycsőszűkület alakult ki két (1,0%) betegnél az eljárás után 5–6 hónappal. Ez húgycsőtágítást igényelt (lásd 4.4 pont).

További mellékhatások a II. fázisú prostatarák-vizsgálatokban és speciális engedélyezés

Extraprostaticus necrosis

Két esetben kiterjedt extraprostaticus necrosis alakult ki a nem megfelelő lézerkalibráció miatt, klinikai következmények nélkül. Egy esetben külső fistula jelentkezett az optikai szálak helytelen behelyezése miatt (lásd 4.4 pont).

Fototoxicitás

Egy 2 mg/ttkg TOOKAD-dal kezelt betegnél 3-as fokozatú ischaemiás optikus neuropathiáról számoltak be a VTP-eljárás után 33 nappal. Ez kis kiterjedésű látótérkieséssel gyógyult.

Prostatatályog

Egy esetben súlyos mellékhatásként súlyosnak tartott prostatatályogról számoltak be egy latin-amerikai vizsgálatban egy olyan betegnél, aki egyoldali VTP-eljáráson esett át. Az eset három napon belül gyógyult.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Korlátozott mennyiségű klinikai információ áll rendelkezésre a TOOKAD-túlادagolást illetően. Egészséges egyének (13,73 mg/ttkg padeliporfinnal egyenértékű) legfeljebb 15 mg/ttkg padeliporfin-dikálium-dózisnak voltak kitéve fényaktiválás nélkül, valamint 23 beteget kezeltek (5,49 mg/ttkg padeliporfinnal egyenértékű) 6 mg/ttkg padeliporfin-dikáliummal, jelentős biztonságossági problémák nélkül.

Azonban a fényérzékenység elhúzódása lehetséges, és a fényexpozícióra vonatkozó óvintézkedéseket további 24 órára fenn kell tartani (lásd 4.4 pont).

A lézerefény túlادagolása növelheti a nemkívánatos extraprostaticus necrosis kockázatát (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, fotodinámiás/irradiációs terápiában használatos szenzitívizáló szerek, ATC-kód: L01XD07

Hatásmechanizmus

A padeliporfin az érrendszerben marad. 753 nm hullámhosszúságú lézerefénnyel aktiválva a padeliporfin egy sor patofiziológiai eseményt indít el, ami néhány nap alatt focalis necrosist eredményez. A megvilágított daganatos érrendszeren belüli aktiválás oxigén szabadgyököket ($\bullet\text{OH}$, O_2^{\bullet}) fejleszt helyi hypoxiát okozva, ami nitrogén-oxid ($\bullet\text{NO}$) szabadgyökök felszabadulását váltja ki.

Ez átmeneti artériás tágulatot okoz, ami egy vazokonstriktor, az endotelin-1 felszabadulását indukálja. Az •NO szabadgyökök oxigén szabadgyökök általi, gyors felhasználása reaktív nitrogénygyökök (RNS; például peroxinitrit) kialakulásához vezet az artériás érszűkülettel párhuzamosan. Ezenfelül a károsodott deformabilitás vélhetően fokozza a vörösvértestek aggregációs képességét és a vérrögök kialakulását az artériás ellátás (tápláló artériák) és a daganat mikrocirkulációjának találkozásánál, ami a daganat érhálózatának elzáródását eredményezi. Ezt erősíti az RNS által kiváltott endothelialis sejt apoptózis és a membránjuk peroxidációja révén magától terjedő daganatsejt necrosis beindítása.

Farmakodinámiás hatások

A TOOKAD-VTP-n átesett, lokalizált prosztatarákban szenvedő betegeknél a 7. napon végzett mágneses rezonanciás vizsgálat (MRI) során necrosist figyeltek meg. Összefüggést találtak a teljes bevitt energia és a 7. napon megfigyelt necrosis térfogata között. Az LDI a megvilágított szálvégek összesített hosszának (cm) és a kezelendő célzó térfogatának (cm³) aránya. A célzó a pozitív biopsziákat eredményező lebenynek felel meg. A térfogatát a prostata körvonalának bejelölése után a kezelést segítő szoftver segítségével mérik. A II. fázisú vizsgálatokban az LDI ≥ 1 -nek megfelelő kezelési körülményeket a célzónában a 7. napon 89% \pm 20,75 átlagos necrosis-aránnyal hozták összefüggésbe egyoldali kezelés esetén. Az LDI ≥ 1 látszólag nagyobb térfogatú necrossal társult a 7. napon készült MRI vizsgálaton és 6 hónappal később nagyobb volt a negatív biopsziát mutató betegek aránya az LDI < 1-hez képest (lásd 4.2 pont).

Nem volt szignifikáns összefüggés a 7. napon végzett MRI vizsgálaton a prostatanecrosis százalékos aránya és a kontroll vizsgálaton a negatív prostatabiopsia valószínűsége között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

III. fázisú vizsgálat (PCM301)

A pivotális, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatban (PCM301), amelyet 10 európai országban végeztek, 413 beteget randomizáltak a TOOKAD-VTP karra vagy az AS (aktív megfigyelés) karra.

A fő beválasztási feltételek a következők voltak: alacsony kockázatú prosztatarak, legfeljebb Gleason 3 + 3 prostata adenocarcinoma, két vagy három daganat-pozitív minta és 5 mm maximális daganathossz a mintában (legalább 3 mm, ha csak egy pozitív minta volt), klinikai stádium legfeljebb T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, prostata térfogata legalább 25 cm³ és kevesebb mint 70 cm³.

A fő kizárási kritériumok a következők voltak: korábbi vagy folyamatban lévő kezelés a prosztatarak miatt, bármilyen sebészi beavatkozás benignus prostata hypertrophia miatt, 10 évnél rövidebb várható élettartam, az általános anaesthesia alkalmazását kizáró betegségek.

A VTP-eljárás a 10 perces, 4 mg/ttkg dózisú iv. TOOKAD-injekcióból állt, amelyet 22 perc 15 másodpercig tartó 753 nm-es lézerfényvel 200 J/szál-cm energiával történő megvilágítás követett, interstitialis optikai szálakon keresztül leadva, amelyeket transperinalisan helyeztek a prostata mirigyállományába. Egyoldali betegség esetén egy lebeny focalis kezelését végezték. Kétoldali betegség esetén (amelyet a vizsgálatba való bevonás vagy a követés során fedeztek fel) kétoldali kezelést kellett alkalmazni egyidejűleg vagy egymás után. A daganat-pozitívnek talált lebenyek újbóli kezelése a 12 hónapos kontrollnál megengedett volt.

Az aktív megfigyelés sorozatos abszolút PSA-méréseket és ultrahang-vezérelt prostatabiopsziát foglalt magában 12 és 24 hónap múlva.

A vizsgálatnak két elsődleges végpontja volt a TOOKAD-VTP vonatkozásában az AS-csoporttal összehasonlítva:

- A: Egyértelmű daganat hiányának aránya a 24 hónap múlva végzett szövettan alapján.
- B: A kezelés sikertelenségi arányának különbsége, amely a betegség alacsony kockázatú prosztatarákról közepes vagy magas kockázatúvá megfigyelt súlyosbodásával társult. A közepes/magas kockázatú prosztatarakot az alábbiak szerint határozták meg: > 3 egyértelműen daganat-pozitív minta; Gleason primer vagy szekunder mintázat ≥ 4 ; legalább egy daganatminta hossza > 5 mm; PSA < 10 ng/ml három egymást követő mérésen; T3 prosztatarak; metasztázis; prosztatarakkal kapcsolatos elhalálozás.

Minden betegnél a Gleason-pontszám $\leq 3 + 3$ volt a kiindulási állapotban.

A táblázatokban szerepelnek a beválasztási feltételeknek megfelelő betegek (egyoldali, alacsony kockázatú, lokalizált prosztaták, kivéve nagyon alacsony kockázat) eredményei is.

A 2. táblázatban található a kiindulási jellemzők kezelési karonként.

2. táblázat: PCM301 – Kiindulási jellemzők karok szerint a kezelési szándék szerinti (ITT) populáció vonatkozásában és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegeknél

Jellemző	ITT populáció		Beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek	
	TOOKAD-VTP-kar N = 206	AS-kar N = 207	TOOKAD-VTP-kar N = 80	AS-kar N = 78
Életkor (év)				
Átlag (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Tartomány: min, max	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
75 évesnél idősebb betegek, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Egyoldali betegség, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Kétoldali betegség, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető
Klinikai stádiumok				
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)
Pozitív minták száma				
Átlag (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Tartomány: min, max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Becsült prostatatérfogát (cm³)				
Átlag (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Tartomány: min, max	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Átlag (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Tartomány: min, max	0,1; 10,0	0,5; 10,0	1,0; 10,0	3,1; 10,0

A TOOKAD-VTP csoportba randomizált 206 beteg közül 10 nem részesült kezelésben különböző okok miatt, beleértve a vizsgálatból való kilépést, a kizárási feltételek teljesülését, az együttműködés hiányát és egyéb egészségügyi eseményeket is.

A 3. táblázat tartalmazza a primer hatásossági végpontokat a teljes prostatamirigyre és a kezelt lebenyre nézve (ITT populáció és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek).

3. táblázat: PCM301 – Primer hatásossági végpontok – Egész prostatamirigy és kezelt lebeny(ek)* – ITT populáció és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek

Vizsgálati alanyok száma	ITT populáció		Beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek	
	TOOKAD-VTP-kar N = 206	AS-kar N = 207	TOOKAD-VTP-kar N = 80	AS-kar N = 78
A: Egyértelmű daganat hiányának aránya a 24 hónap múlva végzett szövettan alapján				
Negatív biopsia, n (%)	101 (49, ^a)	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Negatív biopsia a kezelt lebenyben*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Nincs biopsiás eredmény, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Radikális terápián átesett betegek, következményesen hiányzó biopsia, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Egyéb okok ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Pozitív biopsia, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Pozitív biopsia a kezelt lebenyben*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Kockázatarány (95%-os CI) = 3,62 (2,50; 5,26); p-érték < 0,001				
^a Kockázatarány (95%-os CI) = 3,24 (2,41; 4,36); p-érték < 0,001				
^c A radikális kezelésem átesett 60 beteg közül 5 betegnél vettek biopsiát 24 hónap elteltével.				
^d Például: visszalépés a vizsgálatból, egészségi okok, vizsgálati alany visszautasítása				
^a Kockázatarány (95%-os CI) = 4,39 (2,18; 8,83); p-érték < 0,001				
^a Kockázatarány (95%-os CI) = 4,61 (2,60; 8,16); p-érték < 0,001				
B: A betegség megfigyelt progressziójával kapcsolatos, sikertelen kezelési arány különbsége				
A progressziót mutató alanyok száma a 24. hónapban, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progresszió ≥ 4 Gleason-pontszámra	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
A kezelt lebenyben* progressziót mutató vizsgálati alanyok száma a 24. hónapban, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^a Módosított relatív házárd (95%-os CI) = 0,34 (0,24; 0,46); p-érték < 0,001				
^a Módosított relatív házárd (95%-os CI) = 0,31 (0,20; 0,50); p-érték < 0,001				
ⁱ Módosított relatív házárd (95%-os CI) = 0,17 (0,12; 0,27); p-érték ≤ 0,001				
^a Módosított relatív házárd (95%-os CI) = 0,11 (0,05; 0,25); p-érték < 0,001				

* Az AS karon a kezelt lebeny(ek)t a vizsgálat kezdetén beteg lebeny(ek)ként definiálták.

A másodlagos cél a két kar közötti különbség meghatározása volt a prostatarák miatt a későbbiekben végzett radikális terápia arányát illetően. A TOOKAD-VTP-csoportban a progressziót mutató 58 beteg közül csupán 11-nél végeztek radikális kezelést, 18 betegnél történt második VTP-eljárás, 29 pedig nem részesült további kezelésben a vizsgálat végén. Az AS-csoportban a progressziót mutató 121 beteg közül 54-nél végeztek radikális kezelést, 67 pedig nem részesült aktív kezelésben a vizsgálat végén. Az AS-karon lévő betegeknek nem ajánlottak fel egy későbbi VTP-t. A beválasztás után 24 hónappal az átfogó tolerálhatóság értékelésében a radikális terápián áteső betegeket is beszámították a prostatatünetek és a merevedési zavar pontszámaiban.

4. táblázat: PCM301 – A radikális terápián átesett betegek száma 24 hónap elteltével – ITT populáció és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek

Jellemző	ITT populáció		Beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek	
	TOOKAD-VTP-kar N = 206	AS-kar N = 207	TOOKAD-VTP-kar N = 80	AS-kar N = 78
Radikális kezelést megkezdő vizsgálati alanyok száma, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Progressziót követően radikális kezelést megkezdő vizsgálati alanyok száma, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Az urológiai morbiditásra (IPSS) és az erektilis funkcióra (IIEF) kifejtett hatás a TOOKAD-VTP után Ahogy az 5. táblázatban látható, a PCM301 vizsgálatban a nemzetközi prostata tünetpontszám (IPSS) mérsékelt emelkedést mutatott a VTP-eljárás után 7 nappal az ITT populációban és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegeknél egyaránt. Azok az eredmények a 3. hónapra javultak, és a 6. hónapra visszatértek a kiindulási értékekre további javulással a 24. hónapig. Az AS karon az IPSS pontszám az idő múlásával kismértékben rosszabbodott a 24. hónapig.

5. táblázat: PCM301 – Urológiai morbiditásra kifejtett hatás (IPSS) – ITT populáció és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek

	ITT populáció				Beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek			
	TOOKAD-VTP-kar		AS-kar		TOOKAD-VTP-kar		AS-kar	
	n	Átlagos pontszám	n	Átlagos pontszám	n	Átlagos pontszám	n	Átlagos pontszám
Kiindulási érték	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
7. nap	180	14,8 (8,64)	Nem értelmezhető		72	14,2 (8,89)	Nem értelmezhető	
3. hónap	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
6. hónap	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
12. hónap	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
24. hónap*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*A 24. hónapnál a pontszámok tartalmazzák a radikális kezelésen átesett betegeket is.

Ahogy a 6. táblázatban látható, a PCM301 vizsgálat VTP-karján a 15 kérdésből álló erektilis funkciós nemzetközi index (IIEF-15) kérdőívnek a merevedési funkció területére vonatkozó pontszámai jelentős csökkenést mutattak a VTP-eljárás után 7 nappal, amelyet további javulás követett az ezt követő hónapokban a 24. hónapig az ITT populációban és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegeknél.

6. táblázat: PCM301 – Az erektilis funkcióra kifejtett hatás (IPSS) – ITT populáció és a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek

	ITT populáció				Beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek			
	TOOKAD-VTP kar		AS kar		TOOKAD-VTP kar		AS kar	
	n	Átlagos pontszám	n	Átlagos pontszám	n	Átlagos pontszám	n	Átlagos pontszám
Kiindulási érték	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
7. nap	165	11,5 (10,96)	Nem értelmezhető		68	10,1 (10,82)	Nem értelmezhető	
3. hónap	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
6. hónap	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
12. hónap	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
24. hónap*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*A 24. hónapnál a pontszámok tartalmazzák a radikális kezeléssel átesett betegeket is.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A TOOKAD farmakokinetika tulajdonságait 42 egészséges férfi vizsgálati alanyánál (fotoaktiváció nélkül) és 70, lokalizált prosztatárakos betegnél (fotoaktiváció után) tanulmányozták.

Eloszlás

Egészséges férfi vizsgálati alanyoknál az átlagos eloszlási térfogat 0,064–0,279 l/ttkg között mozgott 1,25–15 mg/ttkg padeliporfin-dikálium-dózisok esetében, ami az extracelluláris folyadékban való eloszlásra utal. Hasonló átlagos eloszlási térfogatot figyeltek meg a 2 és 4 mg/ttkg padeliporfin-dikáliummal kezelt, lokalizált prosztatárakos betegeknél is (0,09–0,10 l/ttkg).

A padeliporfin-dikálium nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (99%).

Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a TOOKAD valószínűleg nem szubsztrátja az OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 és BSEP hepatikus felvevő transzportereknek.

Biotranszformáció

In vitro metabolizmus vizsgálatokban emberi májmikroszómákban és S9 frakciókban a padeliporfin minimális metabolizmusát figyelték meg. Ezekben a vizsgálatokban nem figyelték meg padeliporfin metabolitokat.

Izotóppal jelölt padeliporfinnal nem végeztek *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálatokat. Ezért nem lehet kizárni a padeliporfin valamilyen fokú, *in vivo* metabolizmusának lehetőségét.

Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a TOOKAD valószínűleg nem gátolja a CYP450 enzimeket.

Az *in vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a TOOKAD nem gátolja a P-gp-t, OAT1-et, OAT3-at, OCT2-t, OCT1-et, BCRP-t és BSEP-t, azonban gátolhatja az OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket (lásd 4.5 pont).

Elimináció

A padeliporfin-dikálium kiürülése 1,25-15 mg/ttkg padeliporfin-dikáliummal kezelt, egészséges férfi vizsgálati alanyoknál 0,0245-0,088 l/h/kg között mozgott. A populációs farmakokinetikai (popPK) elemzés alapján a becsült féléletidő 4 mg/ttkg padeliporfin-dikálium esetében $1,19 \text{ h} \pm 0,08$. Hasonló átlagos kiürülési tartományt figyeltek meg 4 mg/ttkg és 2 mg/ttkg padeliporfin-dikáliummal kezelt, lokalizált prosztatárakos betegeknél is (0,04-0,10 l/h/ttkg). A padeliporfin vizelettel történő kiürülése egészséges vizsgálati alanyoknál nagyon kismértékű volt (a dózis kevesebb mint 0,2%-a). Figyelembe véve a molekuláris tömegét és a molekula nagyon kismértékű vizelettel történő kiürülését, emberben a széklettel való elimináció a legvalószínűbb.

Idősek

Nagyon kevés 75 évnél idősebb beteget vontak be a farmakokinetikai méréseket végző vizsgálatokba, ezért nem ismert, hogy van-e különbség az idős betegek és a 75 évesnél fiatalabb betegek között (lásd 4.2 és 5.1 pontot).

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges férfi vizsgálati alanyokban a C_{max} 1,25 mg/ttkg és 15 mg/ttkg padeliporfin-dikálium között lineárisnak bizonyult, amely lefedi a terápiás tartományt.

Kovariánsok hatásai a farmakokinetikai jellemzőkre

Az életkor, testsúly és rassz hatásait egészséges önkénteseken és betegeken tanulmányozták.

A popPK vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az életkor, a rassz, az egészségi állapot és a májfunkció markerei valószínűleg nem befolyásolják jelentősen és biológiailag szignifikánsan a TOOKAD farmakokinetikáját.

A betegek testsúlya (60–120 kg között) legfeljebb 5 mg/ttkg padeliporfin-dikálium-dózisesetén enyhén befolyásolta a TOOKAD farmakokinetikai paramétereit.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó, nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok alapján a padeliporfin gyenge, klasztogenitást kiváltó képességgel bír ultraibolya (UV) fényel történő megvilágítás esetén; ez korrelál a hatásmechanizmussal (reaktív oxigéngyökök kialakulása).

A padeliporfin UVA-sugárzás jelenlétében citotoxikusnak bizonyult (*in vitro*) és tengerimalacoknál fototoxikusnak tartották (*in vivo*).

Karcinogenitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek a padeliporfinnal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év

A feloldás után

A saját injekciós üvegében 5%-os glükóz oldattal történő feloldást követően a TOOKAD kémiai és fizikai stabilitása 8 órán át igazolt 15 °C – 25°C és 5 °C ± 3 °C hőmérsékleten.

Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti, felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

TOOKAD 183 mg por oldatos injekcióhoz

183 mg padeliporfint tartalmazó, borostyánszínű, I-es típusú, üvegből készült injekciós üveg, alumínium zárólemezzel rollnizott gumidugóval lezárva és kék, műanyag, lepattintható fedéllel lefedve.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg

TOOKAD 366 mg por oldatos injekcióhoz

Borostyánszínű, I-es típusú, üvegből készült injekciós üveg, alumínium zárólemezzel rollnizott gumidugóval lezárva és fehér, műanyag, lepattintható fedéllel lefedve, amely 366 mg padeliporfint tartalmaz.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az oldat elkészítését gyenge megvilágítású környezetben kell végezni.

A TOOKAD-ot az oldatos injekcióhoz való por alábbiakkal történő feloldásával kell elkészíteni:

- 20 ml 5 %-os glükóz oldat a TOOKAD 183 mg esetében,
- 40 ml 5 %-os glükóz oldat a TOOKAD 366 mg esetében.

Az injekciós üveget ezután 2 percig finoman forgatni kell. Az elkészített oldat milliliterenként 9,15 mg padeliporfint tartalmaz. Az injekciós üveget függőleges helyzetben kell pihentetni 3 percig, további rázogató és mozgatás nélkül. A TOOKAD fényérzékenységet kiváltó tulajdonsága miatt az injekciós üveg tartalmát egy nem átlátszó fecskendőbe kell felszívni, amelyet függőleges helyzetben kell tartani 3 percig annak biztosítása érdekében, hogy eltűnjön a hab. A gyógyszer betegnek történő beadása során 0,22 µm-es injekciós szűrőt és nem átlátszó szerelékkel kell alkalmazni. A fecskendőt ezután a szokásos módon kell használni.

Az elkészített oldat sötét színű. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti, felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1228/001

EU/1/17/1228/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 10.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. szeptember 26

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a TOOKAD-ot az egyes tagállamokban forgalomba hozzák, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktató program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikáció eszközeit, a terjesztés módját és a program bármely egyéb vonatkozását is.

Az oktató program célja a figyelemfelkeltés és a tájékoztatás a padeliporfin bizonyos fontos, azonosított kockázatainak jeleivel és tüneteivel kapcsolatban, beleértve a fényérzékenységet is, továbbá információk a létező terápiás lehetőségekről (beleértve a TOOKAD-dal végzett VTP-t is) a

prostatarák ezen típusának kezelésére, a TOOKAD-VTP lehetséges előnyeiről, kockázatairól és bizonytalanságairól.

A forgalombahozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden tagállamban, ahol a TOOKAD-ot forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki majd várhatóan felírja vagy alkalmazza a TOOKAD-ot, elérhesse vagy megkaphassa az alábbi oktató csomagot:

- Betegeknek szóló tájékoztató útmutató
- Orvosoknak szóló útmutató

A betegeknek szóló tájékoztató útmutatónak a TOOKAD-ról az alábbi fő elemeket kell tartalmaznia:

- információk a létező terápiás lehetőségekről (beleértve a TOOKAD-VTP-t is) a prostatarák ezen típusának kezelésére;
- információk a TOOKAD-dal végzett VTP lehetséges előnyeiről, kockázatairól és bizonytalanságairól, beleértve a TOOKAD hosszú távú előnyeivel kapcsolatos bizonytalanságokat, a TOOKAD hosszú távú biztonságosságával kapcsolatos bizonytalanságokat, valamint a szükséges további kezelések – például a radikális prostatectomia – hatásosságát/biztonságosságát is;
- Információk a mellékhatásokról és azok előfordulási gyakoriságáról, beleértve a merevedési zavart, vizelet inkontinenciát, vizelet-retentiót/húgycső-szűkületet és a fényérzékenységet, valamint az eljárás után 48 órán keresztül a fény elleni védelmet célzó szabályok követésének szükségességét is.

Az orvosoknak szóló útmutatónak a TOOKAD-ról az alábbi fő elemeket kell tartalmaznia:

- a prostatarák kezelésének módjai (beleértve a TOOKAD-dal végzett VTP-t is) és a TOOKAD-VTP lehetőség előnyei, kockázatai és bizonytalanságai:
 - annak jelzésére, hogy a TOOKAD-VTP-eljárás utáni két éven túli információk korlátozottak, és ezért a TOOKAD-VTP hosszú távú hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre;
 - jelenleg hiányoznak a később szükséges kezelések – például a radikális prostatectomia – hatásosságával/biztonságosságával kapcsolatos információk;
- a VTP-eljárás folyamatának magyarázata, beleértve a TOOKAD fényérzékenységet kiváltó hatása miatt a beteg fényvel szembeni védelmét célzó szabályok követésének szükségét az eljárás után 48 órán keresztül, valamint a TOOKAD betegtájékoztató egy példányának biztosítása a beteg számára a VTP-eljárás előtt;
- a betegnél esetleg jelentkező mellékhatások és azok kialakulási valószínűségének magyarázata;
- az eljárás, valamint a TOOKAD releváns hatásossági és biztonságossági eredményeinek magyarázata a betegeknek szóló tájékoztató útmutatóban szereplő, egyszerű grafikákkal.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (PAES): A TOOKAD hosszú távú hatásosságának és a betegség progressziójára kifejtett hatásának további vizsgálata érdekében, beleértve a későbbi radikális terápia hatásosságára kifejtett, lehetséges befolyást az alacsony kockázatú prosztatárakos betegeknél (kivéve a nagyon alacsony kockázatúakat), valamint a TOOKAD hosszú távú biztonságosságának további karakterizálása céljából a forgalombahozatali engedély jogosultjának egy hosszú távú, megfigyeléses kohorszvizsgálatot kell végeznie, és az eredményeit benyújtania egyoldali, alacsony kockázatú, lokalizált prosztatárakban szenvedő, TOOKAD-VTP-vel kezelt betegek részvételével (CLIN1501 PCM301).	A végleges vizsgálati eredmények benyújtása: 2028.06.30.

III. MELLÉKLET:
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

TOOKAD 183 mg por oldatos injekcióhoz
padeliporfin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

183 mg padeliporfin (di-kálium só formájában) injekciós üvegenként.
Az elkészített oldat milliliterenként 9,15 mg padeliporfint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: mannit

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1228/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

TOOKAD 183 mg por oldatos injekcióhoz
padeliporfin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

183 mg padeliporfin (di-kálium só formájában) injekciós üvegenként.
Az elkészített oldat milliliterenként 9,15 mg padeliporfint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: mannit

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó..

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1228/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

TOOKAD 366 mg por oldatos injekcióhoz
padeliporfin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

366 mg padeliporfin (di-kálium só formájában) injekciós üvegenként.
Az elkészített oldat milliliterenként 9,15 mg padeliporfint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: mannit

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1228/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

TOOKAD 366 mg por oldatos injekcióhoz
padeliporfin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

366 mg padeliporfin (di-kálium só formájában) injekciós üvegenként.
Az elkészített oldat milliliterenként 9,15 mg padeliporfint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: mannit

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1228/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

TOOKAD 183 mg por oldatos injekcióhoz TOOKAD 366 mg por oldatos injekcióhoz padeliporfin

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TOOKAD és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TOOKAD alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TOOKAD-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TOOKAD-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a TOOKAD és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A TOOKAD olyan gyógyszer, amely (kálium só formájában) padeliporfin-t tartalmaz. Felnőtt férfiak kezelésére alkalmazzák, akik alacsony kockázatú, körülírt, csak egy lebenyt érintő prosztatákban szenvednek, a véredényeket célzó fotodinámias (VTP) terápiának nevezett technika segítségével. A kezelést altatásban végzik (olyan gyógyszerekkel, amelyek elaltatják Önt, hogy ne érezzen fájdalmat és kellemetlenséget).

Üreges tűk segítségével vezetik be a szálakat a prosztatába megfelelő helyére. A beadást követően a TOOKAD-ot lézertűvel kell aktiválni egy olyan szálon keresztül, amely a fényt a daganatra irányítja. Az aktivált gyógyszer ezután a daganatsejtek elpusztulását okozza.

2. Tudnivalók a TOOKAD alkalmazása előtt

A TOOKAD nem alkalmazható

- ha allergiás a padeliporfinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha jóindulatú prosztatata megnagyobbodás kezelésére szolgáló beavatkozáson esett át, beleértve a transzuretrális prosztatataresekciót (TURP) is;
- ha prosztaták ellenes kezelésben részesült vagy részesült korábban;
- ha egy májproblémát, úgynevezett epepangást (kolesztázist) diagnosztizáltak Önnél;
- ha a végbelet érintő gyulladós bélbetegség fellángolása zajlik;
- ha nem végezhetnek Önnél altatást vagy invazív beavatkozásokat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A TOOKAD-ot kizárólag a VTP-eljárásra kiképzett személyzet alkalmazhatja.

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bőrirritációt, látásproblémát vagy szemirritációt tapasztal a VTP-eljárás után;
- nehezen alakul ki merevedése, vagy azt nehéz fenntartani;

- bármilyen szokatlan fájdalmat érez a VTP-eljárás után;
- korábban húgycsőszűkülete vagy a vizeletfolyással kapcsolatos problémái voltak;
- akaratlan vizeletcsorgást tapasztal a VTP-eljárás után;
- aktív gyulladáshoz vezető bélbetegségben vagy bármilyen olyan betegségben szenvedett, amely növelheti a végbél és a húgycső közötti, kóros összeköttetések (rekto-uretrális fisztula) kialakulásának kockázatát;
- véralvadási zavara van;
- vesefunkciója csökkent vagy káliumszegény diétát tart.

Jelenleg a VTP-eljárás utáni két éven túli információk korlátozottak, ezért jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok arra vonatkozóan, hogy a TOOKAD-VTP előnyös hatása hosszán tartó-e.

Amennyiben Önnek további kezelésre van szüksége, jelenleg korlátozottak az információk azzal kapcsolatban, hogy a TOOKAD-VTP befolyásolja-e az egyéb kezelések (például a prosztata eltávolítását célzó műtét vagy sugárkezelés) hatásosságát és biztonságosságát.

Fényérzékenység

Az erős fény bőrreakciókat és a szemben kellemetlen érzést okozhat, amíg a TOOKAD a véráramban található.

Az eljárás után 48 órán keresztül kerülnie kell a közvetlen napfényt (beleértve az ablakon keresztül bejutó fényt is) és minden erős fényforrást, beltéren és kültéren egyaránt. Ide tartozik a szolárium, az erős fényű számítógép monitor (lásd az óvintézkedéseket alább) és orvosi eszközökből eredő vizsgálati fényforrások.

A napvédő krémek nem nyújtanak védelmet azzal a fénytípussal szemben (infravörös-közeli), amely problémákat okozhat az eljárás után.

Amennyiben a kórházi tartózkodása alatt kellemetlenséget érez a bőrén vagy a szemében, mindenképpen közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, hogy így csökkenteni tudják a megvilágítás mértékét, és különösen odafigyelhessenek arra, hogy megvédjék Önt a mesterséges és természetes fénytől.

A VTP-eljárás utáni első 12 óra

Az eljárás után Önnek védőszemüveget kell viselnie és orvosi felügyelet alatt állnia legalább 6 órán keresztül egy csökkentett megvilágítású szobában.

Az orvoscsapat fogja eldönteni, hogy elhagyhatja-e a kórházat a kezelés estéjén. Szükség lehet arra, hogy bent töltsen az éjszakát a kórházban, ha még nem teljes mértékben tért magához az általános anesztéziából, és az állapotától függően.

Csökkentett megvilágítás alatt kell maradnia, a bőre és szemei nappali fényvel való érintkezése nélkül. Csak legfeljebb 60 watt (hagyományos izzó esetén), 6 watt (LED fényforrás esetében), illetve 12 watt (fluoreszcens, alacsony energiájú fényforrások esetében) teljesítményű fényforrásokat használhat. Nézhet tévét 2 méteres távolságból, valamint az eljárás után 6 óra elteltével használhat elektronikai készülékeket, például okostelefont, tabletet és számítógépet. Amennyiben napközben ki kell mennie, védőruházatot és nagyfokú védelmet nyújtó védőszemüveget kell viselnie a bőr és a szemek védelme érdekében.

A VTP-eljárás utáni 12–48 óra

A nappali órákban kültérre kimehet, azonban csak árnyékos területekre, illetve borult időben. Sötét színű ruházatot kell viselnie, és oda kell figyelnie a kezei és arca védelmére.

Ha az eljárás után letelt a 48 óra, visszatérhet a normális tevékenységeihez és érheti közvetlen napfény.

A klinikai vizsgálatokban fényérzékenységgel járó betegségekben, például porfiriában szenvedő, illetve korábban napfényre érzékeny vagy fényérzékeny bőrgyulladásban szenvedő betegek nem kaptak TOOKAD-ot. Azonban a TOOKAD hatásának rövid időtartama azt jelenti, hogy a fokozott

fototoxicitás kockázata várhatóan alacsony, amennyiben szigorúan betartják a fényvel való érintkezésre vonatkozó óvintézkedéseket.

A szem fényérzékenységének nagyobb kockázata állhat fenn olyan betegeknél, akik intraokuláris (szemben alkalmazott) antiVEGF-kezelésben (az új vérerek kialakulását megakadályozó gyógyszerek) részesültek. Amennyiben Ön korábban VEGF-kezelésben részesült, a TOOKAD injekciót követő 48 órában különösen ügyelnie kell a szemek fénytől való védelmére. A szisztémás VEGF-gátlók egyidejű alkalmazása a TOOKAD-dal nem javasolt.

Lásd még az „Egyéb gyógyszerek és a TOOKAD” pontban a fényérzékenységet kiváltó gyógyszerekről szóló részt.

A merevedés kialakulásának vagy fenntartásának problémái

Az eljárás után rövid idővel az erekció kialakulásának vagy fenntartásának zavarai alakulhatnak ki, amelyek több mint 6 hónapig is fennállhatnak.

A prosztatata körüli terület károsodásának kockázata

Mivel a fényt továbbító szálakat olyan módon kell behelyezni, hogy a prosztatata lebenyének egészét átfogják, valamilyen fokú károsodás kialakulhat a prosztatán kívül is. Normál esetben ez csak a prosztatata körüli zsír és nem fontos, azonban a közeli szervek, például a húgyhólyag és a végbél is potenciálisan érintett lehet. Ezt normálisan el lehet kerülni a gondos tervezés révén, ha mégis előfordulna, fennáll annak a kockázata, hogy kóros összeköttetés alakul ki a végbél és a húgyhólyag vagy a bőr között. Ez nagyon ritka.

A húgycsővel kapcsolatos problémák

Amennyiben Önnek korábban a húgycső szűkülete vagy a vizeletfolyással kapcsolatos problémák álltak fenn, a kezelés növelheti a gyenge vizeletfolyás és a vizeletretenció (visszatartás) kockázatát.

Vizeletinkontinencia

Rövid távú vizeletinkontinenciát (vizelettartási zavar) figyeltek meg, amely húgyúti fertőzés vagy az eljárás által a húgycsőben kiváltott irritáció miatti sürgető inger eredménye. Az állapot magától vagy a fertőzés kezelésétől javul.

Aktív gyulladósos bélbetegség

Amennyiben Ön aktív gyulladósos bélbetegségben vagy bármely olyan betegségben szenvedett, amely növelheti a végbél és a húgycső közötti, kóros összeköttetések (rektouretrális fisztula) kialakulásának kockázatát, a kezelést kizárólag gondos kivizsgálás után lehet alkalmazni.

Véralvadási zavar

Véralvadási zavarban szenvedő betegeknél kiterjedt vérzés léphet fel a lézerefényt vezető szálak elhelyezéséhez szükséges tűk bevezetésekor. Ez okozhat véraláfutást, vérvizelést és/vagy helyi fájdalmat is. A véralvadási zavar várhatóan nem befolyásolja, hogy mennyire hatásos a kezelés; azonban a véralvadást befolyásoló gyógyszerek adását javasolt a VTP-eljárás előtt és azt követően rövid időre felfüggeszteni.

Lásd még az „Egyéb gyógyszerek és a TOOKAD” pontban a véralvadásgátlókról és vérlemezke-aggregációgátló gyógyszerekről szóló részt.

Ellenőrzött kálium diétát tartó betegek

A készítmény káliumot tartalmaz. Általánosságban a TOOKAD adagja kevesebb, mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „káliummentes”. Azonban a 115 kg-nál nagyobb testsúlyú betegek 1 mmol-nál több káliumot kapnak. Csökkent vesefunkciójú, illetve ellenőrzött kálium-diétát tartó betegeknél, akiknél a szérum káliumszint emelkedése káros lenne, figyelembe kell venniük ezt.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a TOOKAD

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Egyes gyógyszerek (különösen azok a gyógyszerek, amelyek fényérzékenységet váltanak ki vagy befolyásolják a véralvadást) kölcsönhatásba léphetnek a TOOKAD-dal, és le kell állítani azokat a TOOKAD alkalmazását megelőzően. Arra is szükség lehet, hogy bizonyos gyógyszereket a VTP-eljárás után több napig ne szedjen. A kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy mely gyógyszereket kell másikra cserélni, ha szükséges, és a VTP-eljárás után mikor lehet ezeket a gyógyszereket újratekdeni.

A kezelőorvosa az alábbi gyógyszertípusok alkalmazásának átmeneti felfüggesztését tanácsolhatja:

Lehetséges fényérzékenységet kiváltó gyógyszerek

- fertőzések kezelésére alkalmazott, bizonyos antibiotikumok (tetraciklinek, szulfonamidok, kinolonok);
- pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmazott, bizonyos gyógyszerek (fenotiazinek);
- 2-es típusú cukorbetegség esetén alkalmazott, bizonyos gyógyszerek (hipoglikémiás szulfonamidok);
- magas vérnyomás, ödéma, szívelégtelenség vagy veseelégtelenség esetén alkalmazott, bizonyos gyógyszerek (tiazid diuretikumok);
- egy gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer (grizeofulvin);
- egy szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer (amiodaron).

Ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazását a TOOKAD-dal végzett eljárás előtt legalább 10 nappal és az eljárás után legalább 3 napig fel kell függeszteni, illetve más, fényérzékenységet kiváltó tulajdonságokkal nem rendelkező kezelésekkel helyettesíteni. Amennyiben egy fényérzékenységet okozó gyógyszert (például amiodaron) nem lehetséges leállítani, fokozott érzékenység jelentkezhet, és szükség lehet arra, hogy hosszabb időn át megvédje magát a közvetlen fénnel szemben.

Véralvadásgátlók (a véralvadást megakadályozó gyógyszerek)

Ezeknek a gyógyszereknek az adását (például acenokumarol, warfarin) a TOOKAD-dal végzett VTP-eljárás előtt legalább 10 nappal fel kell függeszteni.

Vérlemezek-aggregációgátló szerek (a vérben a vérlemezkék aggregációját (összetapadását) csökkentő és a véralvadást gátló gyógyszerek)

Ezeknek a gyógyszereknek (például acetilszalicilsav) az adását a TOOKAD-dal végzett VTP-eljárás előtt legalább 10 nappal fel kell függeszteni, és alkalmazásuk az eljárás után legalább 3 nappal kezdhető újra.

Egyéb gyógyszerek, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a TOOKAD-dal

A TOOKAD alkalmazásának napján és a beadást követően legalább 24 órán keresztül kerülni kell az olyan gyógyszerek alkalmazását, mint a repaglinid, atorvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin, boszentán, gliburid.

Fogamzásgátlás

Önnek vagy partnerének vagy mindkettőjüknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a partnere teherbe esésének megakadályozására a VTP-eljárás után 90 napig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen fogamzásgátló módszert használjon és mennyi ideig alkalmazza azt. Amennyiben a partnere teherbe esik a kezeléstől számított három hónapon belül, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

A TOOKAD nők számára nem javallott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TOOKAD nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban, mivel az eljárást altatásban végzik, Ön nem végezhet komplex feladatokat, például nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket az általános anesztézia alkalmazása után 24 órán keresztül.

3. Hogyan kell alkalmazni a TOOKAD-ot?

A TOOKAD kizárólag kórházban alkalmazható. A gyógyszert kizárólag a VTP-eljárásra kiképzett személyzet alkalmazhatja.

Adag

A TOOKAD javasolt adagja egyszeri 3,66 mg testtömeg-kilogrammonként vénába adva. Az injekció 10 percig tart.

A TOOKAD beadás előtti feloldására vonatkozóan az egészségügyi szakembereknek szóló utasításokat „A TOOKAD oldatos injekcióhoz való por feloldása” rész tartalmazza.

Csak azt a lebenyt fogják kezelni, amelyben a daganat található. A prosztatata további VTP-eljárásai nem javasoltak.

VTP-eljárás

A VTP-eljárás előtti napon és az eljárás kezdetén beöntést végeznek a végbél kitisztítása céljából. A kezelőorvosa alfa-blokkolókat (a vizeleti zavarok megelőzésére használt gyógyszerek) és a fertőzések megelőzésére antibiotikumokat írhat elő az Ön számára. Általános altatószert fog kapni, amellyel elalszik a VTP-eljárás előtt. Üreges tűk segítségével a prosztatata állományába a lézerfényt továbbító szálakat helyeznek be. Egy kapcsolódó lézereszközből a szálakon keresztül érkező fénnel a beadás után azonnal aktiválják a TOOKAD-ot.

Ha bármilyen kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ezenfelül a tűk prosztatába helyezése, valamint egy vizelet katéter bevezetése az eljáráshoz további mellékhatásokkal járhat.

Lehetséges mellékhatások léphetnek fel a TOOKAD és a VTP-eljárás kapcsán.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**

- Vizeletretenció (nem képes vizeletet üríteni). A VTP-eljárás utáni néhány napban egyes betegeknek nehézségeik lehetnek (gyenge vizeletsugár a húgycső szűkülete miatt) vagy képtelenek lehetnek vizeletet üríteni. Ez szükségessé teheti, hogy egy katétert helyezzenek be a hímvesszőn keresztül a húgyhólyagba, és a katéter néhány napig vagy hétig bent marad, hogy elvezesse a vizeletet.
- Láz, fájdalom és a műtéti terület duzzanata jelentkezhet az eljárás után. Ezek a húgyutak, a prosztatata vagy a nemi szervek fertőzésének jelei lehetnek. Ebben az esetben lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, mivel további vér- vagy vizeletvizsgálatra, valamint antibiotikum-kezelésre lehet szüksége. Ezek a fertőzések általában könnyen kezelhetők.

A korábban felsorolt mellékhatásokon túl egyéb mellékhatások is jelentkezhetnek.

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint egynél jelentkezhet):

- vizeletürítési problémák vagy fájdalom vizelés közben (beleértve a vizeletürítés közben jelentkező fájdalmat vagy kellemetlen érzést, húgyhólyagfájdalmat, sürgős, gyakoribb vagy éjszakai vizelési ingert, akaratlan vizeletürítést is);
- szexuális problémák (beleértve a merevedés kialakulásának vagy fenntartásának nehézségeit, a magömlés sikertelenségét, a vágy elvesztését, illetve a közösülés közben jelentkező fájdalmat is);
- vér a vizeletben (hematuria);
- gáttájéki sérülés, beleértve a bőr véraláfutását, a prosztatába behelyezett tűk körüli véraláfutást, fájdalmat és érzékenységet;
- fájdalom és kellemetlen érzés a nemi szervekben (a herék vagy a mellékherék gyulladása, a prosztata gyulladása vagy hegesedése miatti fájdalom).

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb egynél jelentkezhet):

- kellemetlen érzés a végbélnyílás közelében és a végbélnyíláson belül (anorektális diszkomfort), aranyerek, fájdalom a végbélnyílás régiójában (proktalgia);
- bélproblémák (beleértve a hasmenést vagy az alkalmoszerű széklettartási zavart);
- általános és csont-izomrendszeri fájdalom (izom-/csontfájdalom, fájdalom a végtagok végében, hátfájdalom vagy ízületi vérzés);
- vér jelenléte a spermában (hematospermia);
- magas vérnyomás;
- vérzsírszint emelkedése, laktát-dehidrogenáz szint emelkedése, fehérvérsejtszám emelkedése, kreatinin-foszfokináz szint emelkedése, káliumszint emelkedése, prosztata-specifikus antigén (PSA) szint emelkedése;
- bőrreakciók, bőrpír (eritéma), bőrküttés, szárazság, viszketés, depigmentáció;
- véralvadási vizsgálatok kóros eredménye;
- kellemetlen érzés a has területén;
- fáradtság.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb egynél jelentkezhet):

- szédülés, elesés;
- fejfájás;
- érzékszavar, bizsergés (olyan érzés, mintha rovarok másznának a bőrön és a bőrben);
- szemirritáció, fényérzékenység (fotofóbia);
- terheléses nehézlégzés (testmozgás alatt és után jelentkező, jelentős légszomj);
- hangulatzavar;
- súlycsökkenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TOOKAD-ot tárolni?

Önnek nem kell tárolnia ezt a gyógyszert. Ezt a gyógyszert a szakorvos felügyelete alatt tárolják.

Az alábbi információk kizárólag szakorvosoknak szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a TOOKAD?

- A készítmény hatóanyaga a padeliporfin.
Egy TOOKAD 183 mg injekciós üveg 183 mg padeliporfint (di-kálium-só formájában) tartalmaz.
Egy TOOKAD 366 mg injekciós üveg 366 mg padeliporfint (di-kálium-só formájában) tartalmaz.
Az elkészített oldat milliliterenként 9,15 mg padeliporfint tartalmaz.
- Egyéb összetevője a mannit.

Milyen a TOOKAD külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A TOOKAD egy sötét színű por oldatos injekcióhoz.

Egy doboz TOOKAD 183 mg oldatos injekcióhoz való por egy borostyánszínű, üvegből készült injekciós üveget tartalmaz kék kupakkal.

Egy doboz TOOKAD 366 mg oldatos injekcióhoz való por egy borostyánszínű, üvegből készült injekciós üveget tartalmaz fehér kupakkal.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A TOOKAD oldatos injekcióhoz való por feloldása

A gyógyszer fényérzékenységet kiváltó tulajdonságai miatt az oldatot gyenge megvilágítású környezetben kell elkészíteni.

1. Készítse el az oldatot az alábbiak szerint:
 - a TOOKAD 183 mg esetében: **20 ml** 5%-os glükóz oldat hozzáadásával a port tartalmazó injekciós üvegben;
 - a TOOKAD 366 mg esetében: **40 ml** 5%-os glükóz oldat hozzáadásával a port tartalmazó injekciós üvegben;
2. Óvatosan forgassa az üveget 2 percig. A kész oldat koncentrációja 9,15 mg/ml.
3. Pihentesse az injekciós üveget függőleges helyzetben 3 percig további rázogató és mozgatás nélkül.
4. Szívja fel az injekciós üveg tartalmát egy nem átlátszó fecskendőbe.
5. Pihentesse a fecskendőt függőleges helyzetben 3 percig annak biztosítására, hogy a hab eltűnjön.
6. Helyezzen egy 0,22 mikrom-es injekciós filtert a fecskendőre.
7. Csatlakoztasson egy nem átlátszó csövet a filterhez.

Az elkészített oldatos infúzió sötét színű.

Illumináció a TOOKAD fotoaktivációjához

A TOOKAD-ot a beadás után azonnal, helyileg aktiválják 753 nm-es lézertípussal, amelyet szövetközi optikai szálak útján juttatnak be egy lézerekészülékből 150 mW/szál-cm teljesítménnyel, amely 200 J/cm energiát ad le 22 perc 15 másodperc alatt.

Az optikai szálak elhelyezését az eljárás kezdetén a kezelést segítő szoftver segítségével kell megtervezni. Az eljárás során kiválasztják az optikai szálakat és ultrahang vezérlés segítségével a gáttájékon keresztül a prosztatata mirigyállományába helyezik be azokat, hogy legalább 1-es fénydenzitási mutatót (LDI) érjenek el.

Tárolási körülmények

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső csomagolásban tárolandó.

A saját injekciós üvegében 5 %-os glükóz oldattal történő feloldást követően a TOOKAD kémiai és fizikai stabilitását 8 óráig igazolták 15 °C – 25 °C és 5 °C ± 3 °C hőmérsékleten. Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti, felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.