

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

TOOKAD 183 mg stungulyfsstofn, lausn

TOOKAD 366 mg stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

TOOKAD 183 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 183 mg af padeliporfíni (sem díkalíumsalt).

TOOKAD 366 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 366 mg af padeliporfíni (sem díkalíumsalt).

1 ml af blandaðri lausn inniheldur 9,15 mg af padeliporfín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Stungulyfsstofninn er dökkur og frostþurrkaður.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TOOKAD er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað, einhliða, áhættulítið krabbamein í blöðruhálskirtli sem eru með lífslíkur ≥ 10 ár og:

- Klínískt stig T1c eða T2a,
- Gleason-stig ≤ 6 , byggt á aðferðum með mikilli upplausn við vefjasýnatöku,
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- 3 jákvæðir krabbameinskjarnar með hámarks lengd 5 mm í einhverjum kjarna eða 1-2 jákvæðir krabbameinskjarnar með $\geq 50\%$ krabbameins í einhverjum kjarna eða PSA-þéttleika sem er $\geq 0,15$ ng/mL/cm³.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

TOOKAD er eingöngu til notkunar á sjúkrahúsi. Eingöngu starfsfólk sem er þjálfað í æðamiðaðari ljóshrifameðferð (Vascular-Targeted Photodynamic therapy (VTP)) má nota lyfið.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af TOOKAD er einn stakur 3,66 mg/kg skammtur af padeliporfíni.

TOOKAD er gefið sem hluti af VTP. VTP aðgerðin er framkvæmd í svæfingu eftir undirbúning í gegnum endaparm. Hugsanlegt er að fyrirbyggjandi sýklalyfjum og alfa-blokkum verði ávísað samkvæmt ákvörðun læknisins. Ekki er mælt með endurmeðferð á sama blöðruhálskirtilsblaði (lobe) eða raðbundinni meðferð á hinu blaði blöðruhálskirtilsins (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. Gert er ráð fyrir að útsetning fyrir padeliporfíni sé aukin og/eða lengd hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að veita sérstakar skammtaráðleggingar. TOOKAD skal nota með varúð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Ekki má nota TOOKAD hjá sjúklingum sem hafa verið greindir með gallteppu (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Útskilnaður TOOKAD um nýru er lítill, því er ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfið inniheldur kalíum. Hafa skal það í huga (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Engin sérstök skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun TOOKAD á ekki við hjá börnum við ábendingunni áhættulítið, staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli.

Lyfjagjöf

TOOKAD er til notkunar í bláæð. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun TOOKAD fyrir gjöf.

Lýsing fyrir ljósörvun TOOKAD.

Lausnin er gefin með innþælingu í bláæð á 10 mínútum. Síðan er blöðruhálskirtillinn tafarlaust upplýstur í 22 mínútur og 15 sekúndur með laserljósi við 753 nm með ljóstrefjum úr laserbúnaði með styrknum 150 mW/cm af trefjum, sem gefur orku upp á 200 J/cm.

Setja skal upp áætlun um staðsetningu ljóstrefjanna í upphafi aðgerðarinnar með því að nota hugbúnaðinn með meðferðarleiðbeiningunum. Meðan á aðgerðinni stendur er fjöldi og lengd ljóstrefjanna valin samkvæmt lögun og stærð blöðruhálskirtilsins og ljóstrefjarnar eru leiddar í gegnum spöngina (transperineally) inn í blöðruhálskirtilinn með hjálp ómtækis til að ná ljóspéttistuðli (LDI) ≥ 1 í markvefnum. Ekki skal framkvæma meðferð hjá sjúklingum þar sem ekki er hægt að ná LDI ≥ 1 (sjá kafla 5.1).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Allar fyrri aðgerðir á blöðruhálskirtli þar sem hringvöðvi þvagrásar gæti hafa skemmst, þar með talið brotnámsaðgerð á blöðruhálskirtli um þvagrás (trans-urethral resection of the prostate (TURP)) við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli.

Yfirstandandi eða fyrri meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli.

Sjúklingar sem hafa verið greindir með gallteppu.

Yfirstandandi versnun á bólgusjúkdómi í endaþarmi og þörmum (sjá kafla 4.4).

Allir sjúkdómar sem koma í veg fyrir notkun svæfingarlyfs eða ífarandi aðgerðir.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Staðsetning æxlis

Áður en meðferð er hafin þarf æxlið að vera nákvæmlega staðsett og staðfest sem einhliða með því að nota aðferðir með mikilli upplausn við vefjasýnatöku sem byggjast á núgildandi bestu starfsvenjum,

svo sem aðferðum byggðum á mpMRI (multi-parametric MRI) eða aðferðum við vefjasýnatöku með notkun sniðmáts (template-based).

Samtímis meðferð á báðum blöðum blöðruhálskirtilsins tengdist lakari niðurstöðu í klínískum rannsóknum og ætti ekki að vera framkvæmd.

Ekki gekkst nægur fjöldi sjúklinga undir endurmeðferð á sama blaði eða raðbundinni meðferð á hinu blaði blöðruhálskirtilsins til að hægt væri að meta verkun og öryggi síðari TOOKAD-VTP aðgerðar.

Eftirfylgni eftir TOOKAD-VTP aðgerð

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um vefjasýni sem tekin voru meira en 2 árum eftir TOOKAD meðferð, þannig að langtímaverkun hefur ekki verið ákvörðuð. Æxlisleifar hafa fundist við eftirfylgni í vefjasýni af meðhöndluðu blaði eftir 12 og 24 mánuði, venjulega utan meðferðarsvæðisins en einstaka sinnum í drepsvæði.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um langtíma árangur og hugsanlegar afleiðingar vegna staðbundinnar öramyndunar eftir TOOKAD aðgerð ef sjúkdómur versnar.

Sýnt hefur verið fram á að TOOKAD-VTP frestar þörfinni á róttækri meðferð og tengdum eiturverkunum hennar. Langtíma eftirfylgni er nauðsynleg til að ákvarða hvort TOOKAD-VTP geti veitt hluta sjúklinga lækningu.

Eftir TOOKAD-VTP aðgerð skulu sjúklingar gangast undir endaparmsskoðun með þreifingu og hafa skal eftirlit með PSA í sermi, þ.m.t. mat á framgangi PSA (tvöföldunartíma PSA og myndunarhraða PSA). Mæla skal PSA á 3 mánaða fresti fyrstu 2 árin eftir VTP og á 6 mánaða fresti eftir það til að meta framgang PSA (tvöföldunartími PSA (DT), *hraði PSA). Mælt er með því að framkvæma endaparmsskoðun með þreifingu a.m.k. einu sinni á ári og oftar ef það er klínískt réttlætanlegt. Mælt er með reglubundinni vefjasýnatöku 2-4 árum og 7 árum eftir VTP, með viðbótar vefjasýnatökum samkvæmt klínísku/PSA mati. Nota má mpMRI til að styðja ákvarðanatöku en ekki til að koma í stað vefjasýnatöku. Ef um er að ræða jákvæð vefjasýni, skulu sjúklingar sem fara yfir mörkin fyrir áhættulíttum sjúkdóm (þ.e. eru með $GS > 6$, > 3 jákvæða kjarna eða ef lengd eins kjarna er > 5 mm) fá ráðleggingar um róttæka meðferð.

Róttæk meðferð (radical therapy) eftir VTP aðgerð

Öryggi og verkun síðari róttækra meðferðar (skurðaðgerðar eða geislameðferðar) eru óljós. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun róttæks blöðruhálskirtilsnáms eftir TOOKAD-VTP. Greint hefur verið frá T3 æxlum, jákvæðum jöðrum og getuleysi í röð nokkurra lítilla skurðaðgerða. Á þeim 24 mánuðum sem evrópska III. stigs lykilrannsóknin stóð yfir, fór enginn sjúklingur í róttæka geislameðferð eftir TOOKAD-VTP aðgerð.

Ljósnaemi

Hætta er á ljósnaemi í húð og augum við útsetningu fyrir ljósi eftir TOOKAD-VTP aðgerð.

Mikilvægt er að allir sjúklingar fylgi varúðarráðstöfunum hér að neðan hvað varðar ljós í 48 klukkustundir eftir aðgerð til að draga úr hættunni á að skaða húð og augu.

Sjúklingar þurfa að forðast útsetningu fyrir beinu sólarljósi (þ.m.t. í gegnum glugga) og öllum björtum ljósgjöfum, bæði innandyra og utandyra. Þetta á m.a. við um ljósabekki, bjarta tölvuskjái og ljós sem notuð eru við lækni skoðun, eins og augnsjár, eyrnasjár og búnað til holspeglunar, í 48 klukkustundir eftir VTP aðgerðina.

Sólarvarnaráburður verndar ekki gegn nær-innrauðu ljósi og veitir því ekki fullnægjandi vernd.

Ef sjúklingurinn tilkynnir um óþægindi í húð eða augum meðan á sjúkrahúsdvöl stendur, skal draga úr lýsingu og gæta þess að verja sjúklinginn frá gervi- og náttúrulegu ljósi.

Fyrstu 12 klukkustundirnar eftir VTP aðgerð

Sjúklingurinn skal nota hlífðarglæraugu og vera undir eftirliti læknis í a.m.k. 6 klukkustundir í herbergi með dauðu ljósi.

Útskrifa má sjúklinginn að kvöldi sama dags samkvæmt ákvörðun læknisins.

Sjúklingurinn verður að vera í umhverfi með dauðu ljósi án beinnar útsetningar dagsbirtu á húðina og augun. Sjúklingurinn má aðeins nota glóperur með hámarksstyrkinn 60 W eða jafngildi þess (þ.e. 6 W fyrir LED ljós, 12 W fyrir lágorku flúrljós).

Sjúklingurinn má horfa á sjónvarpið úr 2 metra fjarlægð og má nota raftæki eins og snjallsíma, spjaldtölvur og tölvur eftir 6 klukkustundir. Ef sjúklingurinn þarf að fara út undir bert loft að degi til þarf hann að nota hlífðarfatnað og hlífðarglæraugu með mikilli vörn til að verja húð og augu.

12-48 klukkustundum eftir VTP aðgerð

Sjúklingurinn má fara út undir bert loft að degi til en aðeins á skyggð svæði eða þegar það er skýjað. Hann ætti að vera í dökkum fötum og fara varlega í að láta sól skína á berar hendur og andlit.

Sjúklingur getur snúið aftur til eðlilegra athafna og þolað beint sólarljós 48 klukkustundum eftir aðgerðina.

Enginn sjúklingur með ljósnæmishúðbólgu, húðsjúkdóm eins og purpuraveiki (porphyria) eða sögu um næmi fyrir sólarljósi hefur fengið TOOKAD í klínískum rannsóknum. Hins vegar þýðir stuttur verkunartími TOOKAD að gert sé ráð fyrir að hættan á auknum ljóseiturhrifum sé lág, að því tilskildu að varúðarráðstöfunum gegn útsetningu fyrir ljósi sé vandlega fylgt.

Aukin hætta kann að vera á ljósnæmi í auga hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með mótefni gegn vaxtarþætti æðapels (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF). Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð með VEGF skulu gæta þess sérstaklega að verja augun fyrir ljósi í 48 klukkustundir eftir inndælingu TOOKAD. Samhliða notkun altækra VEGF hemla er ekki ráðlögð með TOOKAD.

Upplýsingar um milliverkanir við ljósnæmandi lyf er að finna í kafla 4.5.

Ristruflanir

Ristruflanir geta komið fram jafnvel þótt komist sé hjá róttæku brottnámi blöðruhálskirtils. Ristruflanir á einhverju stigi geta hugsanlega komið fram fljótlega eftir aðgerðina og geta varað í meira en 6 mánuði (sjá kafla 4.8).

Drep utan blöðruhálskirtils

Drep getur komið fram í fitunni í kringum blöðruhálskirtilinn sem ekki tengist klínískum einkennum.

Mikið drep í fitunni í kringum blöðruhálskirtilinn kom fram vegna rangrar kvörðunar á lasernum eða staðsetningu ljóstrefjanna (sjá kafla 4.8). Af þessum sökum er hugsanleg hætta á skemmdum á aðliggjandi líffærum eins og þvagrblöðru og/eða endaþarmi og myndun endaþarms- og þvagrásarfístils eða ytri fistils. Þvagrásarfístill hefur komið fram í einu tilviki vegna rangrar staðsetningar trefja.

Búnaðinn skal kvarða vandlega og nota hugbúnaðinn með meðferðarleiðbeiningunum til að draga úr hættu á klínískt marktæku drepri utan við blöðruhálskirtilinn.

Þvagteppa/þvagrásarþrengsli

Sjúklingar með sögu um þvagrásarþrengsli eða vandamál með þvagflæði geta verið í aukinni hættu á lélegu flæði og þvagteppu eftir TOOKAD-VTP aðgerðina. Þvagteppa strax eftir aðgerðina hefur verið rakinn til skammvinnis bjúgs í blöðruhálskirtli sem krafðist einungis skammtíma ísetningu þvagleggs.

Lélegt þvagflæði vegna þvagrásarþrengsla kom fram nokkrum mánuðum eftir meðferðina. Í sumum tilvikum gaf staðsetning þvagleggsblöðrunnar til kynna að þrengsli stöfuðu af ísetningu þvagleggsins. Í öðrum tilvikum geta þvagrásarþrengsli verið síðbúin afleiðing af drepi af völdum TOOKAD-VTP.

Þrátt fyrir útilokun frá klínískum rannsóknum er hugsanleg hættu á auknum þrengslum eftir TOOKAD-VTP aðgerðina hjá sjúklingum með viðvarandi þrengsli (sjá kafla 4.8).

Þvagleki

Hægt er að lágmarka hættuna á skemmdum á hringvöðva með nákvæmri skipulagningu á staðsetningu trefjanna með því að nota hugbúnaðinn með meðferðarleiðbeiningunum. Verulegur langvinnur þvagleki kom fram hjá sjúklingum sem höfðu áður gengist undir brotnámsaðgerð á blöðruhálskirtli um þvagrás (TURP). Þetta tilvik var ekki talið tengjast misheppnaðri meðferð heldur vera vegna skemmda á innri hringvöðva þvagrásarinnar af völdum TURP. Ekki má nota TOOKAD-VTP aðgerðina hjá sjúklingum sem hafa áður gengist undir inngríp í blöðruhálskirtli þar sem innri hringvöðvi þvagrásarinnar gæti hafa orðið fyrir skemmdum, þ.m.t. brotnámsaðgerð á blöðruhálskirtli um þvagrás (TURP) við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli (sjá kafla 4.3).

Bólgujúkdómur í þörmum

Aðeins má gefa TOOKAD-VTP eftir vandað klínískt mat á sjúklingum með sögu um virkan bólgujúkdóm í endaparmi og þörmum eða aðra kvilla sem geta aukið hættuna á myndun endaparms- og þvagrásarfistils (sjá kafla 4.3).

Notkun hjá sjúklingum með óeðlilega blóðstorknun

Sjúklingum með óeðlilega blóðstorknun getur blætt óhóflega við innsetningu nálanna sem þarf til að koma ljóstrefjunum fyrir. Þetta getur einnig valdið marblettum, blóði í þvagi og/eða staðbundnum verkjum. Ekki er gert ráð fyrir að seinkun á storknun muni draga úr árangri TOOKAD-VTP, hins vegar er mælt með því að meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á blóðstorku sé hætt fyrir og fyrst eftir VTP aðgerðina (sjá kafla 4.5).

Notkun hjá sjúklingum á kalíumskertu mataræði

Lyfið inniheldur kalíum og almennt inniheldur skammturinn (3,66 mg/kg) minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum, þ.e.a.s. er nær kalíumfrítt. Hins vegar er magnið meira hjá sjúklingum þyngri en 115 kg. Hafa skal þetta í huga hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum á kalíumskertu mataræði þar sem hækkun kalíums í sermi er talin skaðleg (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

OATP1B1 og OATP1B3 flutningsprótein

In vitro rannsóknir gera ráð fyrir að ólíklegt sé að TOOKAD hamli cýtókróm P450 ensínum við meðferðarþéttni en það gæti hamlað OATP1B1 og OATP1B3 flutningspróteinum (sjá kafla 5.2).

Umfang milliverkunar hefur ekki verið rannsakað klínískt en ekki er hægt að útiloka tímabundna aukningu á plasmáþéttni hvarfefna OATP1B1 og OATP1B3 sem gefin eru samhliða. Forðast skal notkun lyfja sem eru hvarfefni OATP1B1 eða OATP1B3 (repaglíníðs, atorvastatíns, pitavastatíns, pravastatíns, rosuvastatíns, simvastatíns, bósentans, glýbúríðs) daginn sem TOOKAD innrennslið er gefið og í a.m.k. 24 klukkustundir eftir gjöf þess, þar sem alvarlegar aukaverkanir háðar þéttni hafa komið fram við notkun þeirra. Gæta þarf varúðar við samhliða gjöf og mælt er með nánu eftirliti.

Ljósæmandi lyf

Stöðva skal meðferð með lyfjum sem hugsanlega hafa ljósæmandi áhrif (eins og tetrasýklíni, sulfónamíði, kínólóni, fenótiazíni, blóðsykurslækkandi sulfónýlúreulyfi, tíazíð þvagræsilyfi, grísófulvíni eða amíódaróni) a.m.k. 10 dögum fyrir aðgerð með TOOKAD og í a.m.k. 3 daga eftir aðgerðina, eða skipta þeim út fyrir aðrar meðferðir án ljósæmandi eiginleika. Ef ekki er hægt að stöðva meðferð með ljósæmandi lyfi (eins og amíódaróni) skal gera sjúklingum grein fyrir því að aukið næmi fyrir sólarljósi geti komið fram og hann gæti þurft að verja sig gegn útsetningu fyrir beinu ljósi í lengri tíma (sjá kafla 4.2).

Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf

Stöðva skal meðferð með segavarnarlyfjum og lyfjum sem draga úr samloðun blóðflagna (t.d. asetýlsalisýlsýru) a.m.k. 10 dögum fyrir aðgerð með TOOKAD. Ekki skal hefja meðferð með lyfjum sem hindra eða draga úr samloðun blóðflagna í að minnsta kosti 3 daga eftir aðgerð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvörn

Ef sjúklingur er kynferðislega virkur með konum sem geta orðið þungaðar, skal hann og/eða maki hans nota áhrifaríka getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun á 90 daga tímabili eftir VTP aðgerðina.

Meðganga og brjóstagjöf

TOOKAD er ekki ætlað til meðferðar hjá konum.

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar prófanir á padeliporfíni hvað varðar eiturverkanir á æxlun og frjósemi. Hins vegar hafa öll stig sæðismyndunar komið fram hjá dýrum. Mjög væg rýrnun í sæðisframleiðandi þekjuvef með frymisbólumyndun var einnig skráð hjá einu karldýri sem fékk háan skammt. Allar þessar breytingar voru taldar vera tilfallandi og tengjast líklega gjöf lyfsins í bláæð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TOOKAD hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar, þar sem meðferðin felur í sér svæfingu, skulu sjúklingar ekki framkvæma flókin verkefni eins og akstur eða notkun véla fyrr en 24 klukkustundum eftir að hafa gengist undir almenna svæfingu.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í II. og III. stigs klínískum rannsóknum voru kvillar í þvagfærum og æxlunarfærum: þvaglátstregða (25,1%), ristruflanir (21,1%), blóðmiga (19,6%), verkur í spöng/margúll (15,3%), þvagteppa (13,3%), bráð þvaglátsþörf (9,0%), óeðlilega tíð þvaglát (7,3%), þvagfærasýking (5,5%), þvagleki (5,3%) og sáðlátsbrestur (5,0%).

Ótilgreindar aukaverkanir sem líklega tengjast svæfingunni komu einnig fram: tímabundið og víðtækt minnisleysi, hægsláttur, hjartsláttartruflanir, gáttatif, lágþrýstingur, berkjukrampi, bólga í barkakýli, þrengsli í öndunarfærum, ógleði, uppköst, hægðatregða, sóthiti, meðferðartengdur lágþrýstingur. Einnig var greint frá nokkrum tilvikum eiturverkana á lifur (1,5%), eins og hækkun transamínasa. Þær voru allar vægar.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu.

Tilkynntar aukaverkanir eru taldar upp í töflu 1 samkvæmt líffæraflokkum og tíðni. Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi alvarleika. Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 1: Samantekt á aukaverkunum sem taldar eru tengjast TOOKAD og/eða rannsóknartækinu og/eða rannsóknaraðgerðinni í sameinuðu öryggisgreiningunni (N = 398)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýking í þvag- og kynfærum ¹
	Sjaldgæfar	Ígerð í blöðruhálskirtli
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Minnkuð kynhvöt
		Geðröskun
		Hægðaleki
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Höfuðverkur
		Sundl
		Settaugarbólga
		Skyntruflun
		Nálarðofi (formication)
Augu	Sjaldgæfar	Augnerting
		Ljósfælni
Æðar	Algengar	Margúll
		Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Áreynslumæði
Meltingarfæri	Algengar	Gyllinæð
		Óþægindi í endaparmsopi og endaparmi ²
		Kviðverkur
	Sjaldgæfar	Endaparmsblæðing ³
		Óþægindi í kvið
		Óeðlilegar hægðir
Niðurgangur		
Lifur og gall	Algengar	Eiturverkanir á lifur ⁴
Húð og undirhúð	Algengar	Flekkblæðing
	Sjaldgæfar	Útbrot
		Roðapot
		Þurr húð
		Kláði
		Tap á húðlit
Viðbrögð í húð		
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Bakverkur ⁵
	Sjaldgæfar	Verkur í nára
		Blæðing í vöðva
		Líðblæðing
		Stoðkerfisverkir
Verkur í útlimum		
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Þvagteppa
		Blóðmiga
		Þvaglátstregða ⁶
		Þvaglátskvillar ⁷
	Algengar	Þvagrásarþrengsli
		Þvagleki ⁸
	Sjaldgæfar	Blæðing frá þvagleiðara
		Blæðing frá þvagrás
		Þvagfærakvillar

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög algengar	Verkur í spöng ⁹
		Kynlífsvandamál hjá körlum ¹⁰
	Algengar	Blöðruhálskirtilsbólga
		Verkur í kynfærum ¹¹
		Verkur í blöðruhálskirtli ¹²
		Blóðsæði
	Sjaldgæfar	Blæðing frá kynfærum
		Þroti í getnaðarlim ¹³
		Blæðing frá blöðruhálskirtli
		Þroti í eistum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
	Sjaldgæfar	Þróttleysi
		Verkur við þvaglegg
		Bilun í laserbúnaði
		Mar á innrennslisstað
		Hnúður
		Verkur
		Roði á inngjafarstað
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Óeðlileg blóðstorknun ¹⁴
	Sjaldgæfar	Hækkaður laktatdehýdrógenasi í blóði
		Hækkuð þriglýseríð í blóði
		Hækkaður gamma-glútamýltransferasi
		Hækkað kólesteról í blóði
		Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði
		Lækkað kalíum í blóði
		Hækkað LDL (lágþéttni lípóprótein)
		Aukinn fjöldi daufkyrninga
		Hækkað PSA
		Þyngdartap
		Aukinn fjöldi hvítra blóðkorna
		Áverkar og eitranir
Sjaldgæfar	Skurðaðgerð endurtekin	
	Mar	
	Þvagleki eftir aðgerð	
	Verkur í aðgerð	
	Útferð eftir aðgerð	
	Fall	

Eftirfarandi hugtök tákna hópa með aukaverkanir sem lýsa læknisfræðilegu ástandi fremur en einu tilviki.

- ¹ Sýking í þvag- og kynfærum (þvagfærasýking, eistnabólga, lyppubólga, blöðrubólga).
- ² Óþægindi í endaparmsopi og endaparmi (endaparmsverkur, endaparmskveisa).
- ³ Endaparmsblæðing (blæðing úr endaparmsopi).
- ⁴ Eiturverkanir á lifur (hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa).
- ⁵ Bakverkur (útstandandi hryggjarþófi).
- ⁶ Þvaglátstregða (verkur í þvagblöðru, krampi í þvagblöðru, ofspennt þvagblaðra, krampi í þvagrás, verkur í þvagfærum).
- ⁷ Þvaglátskvillar (bráð þvaglátsþörf, óeðlilega tíð þvaglát, næturmiga, minnkað þvagflæði, erfiðleikar við þvaglát).
- ⁸ Þvagleki (bráður þvagleki, þvagleki, streituþvagleki).
- ⁹ Verkur í spöng (verkur í grindarholi).
- ¹⁰ Kynlífsvandamál hjá körlum (ristruflanir, sáðlátsbrestur, samfarasársauki, sáðlátskvilli, sæðisfrumufækkun, sársaukafullt sáðlát, hnignandi sáðlát, kynlífsvandamál, minnkað sæðismagn).

- 11 Verkur í kynfærum (verkur í getnaðarlim, verkur í eistum, verkur í pung, eistnabólga án sýkingar, bólga í kólfi, mar á kynfærum).
- 12 Verkur í blöðruhálskirtli (hvekktruflun, kvillar í blöðruhálskirtli, bandvefsmýndun í blöðruhálskirtli).
- 13 Bólga í getnaðarlim (reðurhúfu- og forhúðarbólga).
- 14 Óeðlileg blóðstorknun (hækkaður fibrín D-dímer, lengt aPTT, hækkað INR).
- 15 Áverki á spöng (margúll eftir aðgerð, drep, margúll í spöng, margúll í grindarholi).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ristruflanir

Í evrópsku III. stigs rannsókninni fengu 60 (30,5%) sjúklinga í TOOKAD-VTP arminum ristruflanir og 16 (8,1%) fengu sáðlátsbrest. 53 (26,9%) sjúklingar fengu ristruflanir í meira en 6 mánuði, þar á meðal 34 (17,3%) sjúklingar þar sem ristruflanirnar höfðu ekki gengið til baka í lok rannsóknarinnar. Þegar greiningin var takmörkuð við sjúklinga sem gengust undir einhliða VTP, fengu 33 (16,8%) sjúklingar ristruflanir í meira en 6 mánuði, þar á meðal 17 (8,6%) sjúklingar þar sem ristruflanirnar höfðu ekki gengið til baka í lok rannsóknarinnar.

Þvagteppa

Í evrópsku III. stigs rannsókninni fengu 30 (15,2%) sjúklingar þvagteppu. Miðgildi tímans fram að upphafi þvagteppu var 3 dagar (1-417). Miðgildi tímalengdar var 10 dagar (1-344).

Sýkingar í þvag- og kynfærum

Algengustu sýkingarnar eru eistnabólga, lyppubólga og þvagfærasýkingar, þ.m.t. blöðrubólga. Í evrópsku III. stigs rannsókninni fengu 20 (10,2%) sjúklingar í TOOKAD-VTP arminum sýkingu í kynfæri eða þvagfæri. Hjá 5 (2,5%) sjúklingum var sýkingin talin alvarleg. Miðgildi tímans fram að upphafi sýkinga í kynfærum og þvagfærum var 22,5 dagar (4-360). Miðgildi tímalengdar var 21 dagar (4-197).

Þvagleki

Í evrópsku III. stigs rannsókninni fengu 25 (12,7%) sjúklingar þvagleka (þ.m.t. þvagleka, streituþvagleka og bráða þvaglátsþörf). Miðgildi tímans fram að upphafi þvagleka var 4 dagar (1-142). Hjá 18 sjúklingum lagaðist aukaverkunin eftir að miðgildi 63,5 daga (1-360) og aukaverkunin var enn til staðar í lok rannsóknarinnar hjá 7 sjúklingum. Aðeins 1 (0,5%) sjúklingur hafði alvarlegan (3. stigs) þvagleka. Engir þessara sjúklinga þurftu að fara í aðgerð við þvaglekanum.

Áverkar og verkir í spöng og blöðruhálskirtilsbólga

Áverkar og verkur í spöng komu fram hjá 46 (23,4%) sjúklingum í evrópsku III. stigs samanburðarrannsókninni. Í sumum tilvikum var verkjastilling nauðsynleg við verkjum í spöng eða óþægindum í endaparmsopi og endaparmi. Einn sjúklingur var með 3. stigs verk í spöng sem hófst 35 vikum eftir VTP aðgerðina og stóð yfir í u.þ.b. 35 vikur áður en hann gekk til baka án fylgikvilla.

Blöðruhálskirtilsbólga kom fram hjá 7 (3,6%) sjúklingum í evrópsku III. stigs samanburðarrannsókninni. Einn sjúklingur var með 3. stigs blöðruhálskirtilbólgu sem talin var alvarleg, sem hófst 4 dögum eftir VTP aðgerðina og stóð yfir í 31 dag áður en hún gekk til baka án fylgikvilla.

Þvagrásarþrengsli

Í evrópsku III. stigs lykilrannsókninni komu fram miðlungsmikil eða veruleg þrengsli í þvagrás hjá 2 (1,0%) sjúklingum 5 til 6 mánuðum eftir aðgerðina. Þetta krafðist útvíkkunar þvagrásar (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um aukaverkanir í II. stigs rannsóknunum á krabbameini í blöðruhálskirtli og sérstök heimild

Drep utan blöðruhálskirtils

Tvö tilvik af óhóflegu drepri utan blöðruhálskirtils komu fram vegna rangrar kvörðunar lasers án klínískra afleiðinga. Eitt tilvik ytri þvagrásarfistils kom fram vegna rangrar staðsetningar trefja (sjá kafla 4.4).

Ljóseiturhrif

Tilkynnt var um eitt tilvik sjóntaugakvilla af völdum blóðþurrðar 33 dögum eftir VTP aðgerðina hjá sjúklingi sem fékk meðferð með 2 mg/kg af TOOKAD. Þetta gekk til baka en skildi eftir lítinn galla í sjónsviðinu.

Ígerð í blöðruhálskirtli

Tilkynnt var um eina alvarlega aukaverkun, ígerð í blöðruhálskirtli sem talin var alvarleg, í rannsókninni sem framkvæmd var í Rómönsku Ameríku hjá sjúklingi sem farið hafði í einhliða VTP aðgerð. Aukaverkunin gekk til baka innan þriggja daga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun TOOKAD. Heilbrigðir einstaklingar hafa verið útsettir fyrir skömmtum allt að 15 mg/kg af padeliporfín díkalíum (sem samsvarar 13,73 mg/kg af padeliporfíni) án ljósvirkjunar og 23 sjúklingar hafa verið meðhöndlaðir með 6 mg/kg af padeliporfín díkalíum (sem samsvarar 5,49 mg/kg af padeliporfíni) án verulegra áhrifa er varða öryggi lyfsins.

Hins vegar er lengt ljósnæmi hugsanlegt og halda þarf áfram varúðarráðstöfunum gegn útsetningu fyrir ljósi í 24 klukkustundir til viðbótar (sjá kafla 4.4).

Ofskömmun laserljóssins getur aukið hættuna á óæskilegu drepri í frumum utan blöðruhálskirtils (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, lyf til næmingar í ljóshrifa-/geislameðferð, ATC-flokkur: L01XD07

Verkunarháttur

Padeliporfín helst innan æðakerfisins. Þegar það er virkjað með laserljósi með 753 nm bylgjulengd, kemur padeliporfín keðjuverkun lífeðliseinafræðilegra atburða af stað sem valda staðbundnu drepri á nokkrum dögum. Virkjun innan upplýstrar æðaskipunar æxlisins myndar súrefnisstakeindir ($\bullet\text{OH}$, O_2^{\bullet}) sem valda staðbundnum súrefnisskortum sem veldur losun stakeinda köfnunarefnisoxíðs ($\bullet\text{NO}$). Þetta leiðir til skammvinnrar æðavíkkunar í slagæðum sem veldur losun æðaherpis, endotelíns-1. Hröð notkun súrefnisstakeindanna á $\bullet\text{NO}$ stakeindunum leiðir til myndunar á hvarfgjörnum köfnunarefnistegundum (RNS) (t.d. peroxýnitríts), samhliða slagæðaþrengingu. Að auki er talið að skert hæfni til formbreytinga geti aukið samloðun rauðra blóðkorna og myndun blóðtappa hjá tengingu við næringarveitu slagæðarinnar (föðrunarlagæðar) og smáæðablóðrás æxlisins leiði til lokunar á æðaskipun æxlisins. Aukið er við þetta með RNS-afleiddum stýrðum innanþekjufrumudauða og ræsingu á sjálfsdreifandi drepri í krabbameinsfrumum í gegnum peroxíðun á himnunni.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu TOOKAD-VTP sást drep á segulómum (Magnetic Resonance Imaging (MRI)) á degi 7. Fylgni var á milli heildarorkumagnsins sem gefið var og rúmmáli dreps sem kom fram á degi 7. Ljósþéttistuðullinn (LDI) samsvarar hlutfalli á samanlagðri lengd upplýstra trefjaenda (cm) við rúmmál (cm^3 (cc)) marksvæðisins sem á að

meðhöndla. Marksvæðið svarar til blaðsins sem inniheldur jákvæðu vefjasýnin. Rúmmál þess er mælt eftir afmörkun á blöðruhálskirtli með því að nota hugbúnaðinn með meðferðarleiðbeiningunum. Í II. stigs rannsóknnum voru meðferðaraðstæður sem samsvara $LDI \geq 1$ tengdar meðalhraða drepmyndunar á marksvæðinu á 7. degi upp á $89\% \pm 20,75$ fyrir einhliða meðferð. $LDI \geq 1$ virtist tengjast auknu drepmagni á MRI á degi 7 og stærri hluta sjúklinga með neikvætt vefjasýni eftir 6 mánuði samanborið við $LDI < 1$ (sjá kafla 4.2).

Engin marktæk fylgni var milli hlutfalls dreps í blöðruhálskirtli við MRI á degi 7 og líkum á neikvæðu vefjasýni úr blöðruhálskirtli við eftirfylgni.

Verkun og öryggi

III. stigs rannsókn (PCM301)

Í opnu III. stigs lykilrannsókninni (PCM301) sem gerð var í 10 Evrópulöndum, var 413 sjúklingum slembiraðað í TOOKAD-VTP arm eða virkt eftirlit (AS) arm.

Helstu þátttökuskilyrði voru áhættulítið krabbamein í blöðruhálskirtli með að hámarki Gleason 3 + 3 kirtilkrabbamein í blöðruhálskirtli, tveir til þrjár kjarnar sem eru jákvæðir fyrir krabbameini og hámarks lengd krabbameinskjarna 5 mm í hvaða kjarna sem er (a.m.k. 3 mm fyrir sjúklinga með aðeins einn jákvæðan kjarna), klínísk stig upp að T2a, $PSA \leq 10$ ng/ml, rúmmál blöðruhálskirtlis jafnt eða meira en 25 cm³ (cc) og minna en 70 cm³ (cc).

Helstu útilokunarviðmiðin voru allar fyrri eða núverandi meðferðir við krabbameini í blöðruhálskirtli, allar skurðaðgerðir við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli, lífslíkur minni en 10 ár, sjúkdómsástand sem útilokar notkun svæfingar.

VTP aðgerðin samanstóð af 10 mínútna inndælingu á 4 mg/kg af TOOKAD í bláæð og síðan 22 mínútum og 15 sekúndum af lýsingu 753 nm laserljóss við 200 J/cm trefja, miðlað með notkun millivefsljóstrefja sem stungið var í gegnum spöngina og þaðan inn í blöðruhálskirtilinn. Ef um var að ræða einhliða sjúkdóm, var notuð staðbundin meðferð á eitt blað. Ef um var að ræða tvíhliða sjúkdóm (sem kom fram við ísetningu eða meðan á eftirfylgni stóð) skal beita tvíhliða meðferð, annaðhvort samtímis eða hvora á eftir annarri. Endurmeðferð á blaði sem reyndist jákvætt fyrir krabbameini við 12 mánaða eftirfylgni var leyfð.

Virkt eftirlit (AS) fól í sér röð mælinga á heildarmagni PSA (serial absolute PSA measurements) og sýnatöku úr blöðruhálskirtli með ómskoðun eftir 12 og 24 mánuði.

Rannsóknin hafði tvo samsetta aðalendapunkta (co-primary endpoints) fyrir TOOKAD-VTP í samanburði við AS:

- A: Hlutfall fjarveru greinilegs krabbameins samkvæmt vefjafræðilegum rannsóknnum eftir 24 mánuði,
- B: Munurinn á hlutfalli meðferðarbrests í tengslum við greinda versnun sjúkdóms frá lítilli hættu til miðlungs eða mikillar hættu á krabbameini í blöðruhálskirtli. Miðlungs/mikil hættu á krabbameini í blöðruhálskirtli var skilgreind sem eitthvað af eftirfarandi: > 3 kjarnar greinilega jákvæðir fyrir krabbameini; Gleason fyrsta eða annað mynstur ≥ 4 ; að minnsta kosti 1 lengd krabbameinskjarna > 5 mm; $PSA > 10$ ng/mL í 3 mælingum í röð; T3 krabbamein í blöðruhálskirtli; meinvörp; dauðsfall tengt krabbameini í blöðruhálskirtli.

Allir sjúklingar höfðu Gleason stig $\leq 3 + 3$ í upphafi.

Í hverri töflu eru einnig kynntar niðurstöður sjúklinga sem uppfylla ábendingarviðmiðin (sjúklingar með einhliða, áhættulítið, staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli, fyrir utan þá sem eru með mjög litla áhættu)

Tafla 2 sýnir grunnildiseiginleika eftir armi.

Tafla 2: PCM301 – Grunnildiseiginleikar eftir armi fyrir meðferðarþýðið (Intention-To-Treat (ITT)) og sjúklinga sem uppfylla ábendingarviðmiðin

Eiginleikar	Meðferðarþýði		Sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin	
	TOOKAD-VTP armur N = 206	AS armur N = 207	TOOKAD-VTP armur N = 80	AS armur N = 78
Aldur (ár)				
Meðaltal (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Bil: lágm., háam.	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Sjúklingar > 75 ára, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Einhliða sjúkdómur, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Tvíhliða sjúkdómur, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Á ekki við	Á ekki við
Klínísk stig				
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)
Heildarfjöldi jákvæðra kjarna				
Meðaltal (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Bil: lágm., háam.	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Áætlað rúmmál blöðruhálskirtils (cm³ (cc))				
Meðaltal (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Bil: lágm., háam.	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Meðaltal (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Bil: lágm., háam.	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Af þeim 206 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá TOOKAD-VTP fengu 10 ekki meðferð af ýmsum ástæðum, þ. á m. vegna þess að þeir drógu sig út úr rannsókninni, vegna útilokunarviðmiðana, lítillar meðferðarheldni og annarra læknisfræðilegra tilvika.

Tafla 3 lýsir samsettum aðalendapunktum verkunar í öllum blöðruhálskirtlinum og í meðhöndlaða blaðinu (meðferðarþýði og sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin).

Tafla 3: PCM301 – Samsettir aðalendapunktur verkunar – Allur blöðruhálskirtillinn og meðhöndlað vefjablað/blöð* - Meðferðarþýði og sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin

Fjöldi þátttakenda í	Meðferðarþýði		Sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin	
	TOOKAD-VTP armi N = 206	AS armi N = 207	TOOKAD-VTP armi N = 80	AS armi N = 78
A: Hlutfall fjarveru ákveðins krabbameins samkvæmt vefjafræðilegum rannsóknnum eftir 24 mánuði				
Neikvætt vefjasýni, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Neikvætt vefjasýni í meðhöndlaða blaðinu*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Engin niðurstaða úr vefjasýni, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Þátttakendur sem fengu róttæka meðferð sem leiddi til tapaðs vefjasýnis, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Aðrar ástæður ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Jákvætt vefjasýni, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Jákvætt vefjasýni í meðhöndlaða blaðinu*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Áhættuhlutfall (95% CI) = 3,62 (2,50; 5,26); p gildi < 0,001 ^b Áhættuhlutfall (95% CI) = 3,24 (2,41; 4,36); p gildi < 0,001 ^c Hjá 60 sjúklingum sem fengu róttæka meðferð hafði vefjasýni fyrir mánuð 24 verið tekið hjá 5 sjúklingum ^d Til dæmis: þátttaka í rannsókninni afturkölluð, læknisfræðileg ástæða, synjun þátttakanda. ^e Áhættuhlutfall (95% CI) = 4,39 (2,18; 8,83); p gildi < 0,001 ^f Áhættuhlutfall (95% CI) = 4,61 (2,60; 8,16); p gildi < 0,001				
B: Munurinn á hlutfalli meðferðarbrests í tengslum við greinda versnun sjúkdóms				
Fjöldi þátttakenda sem með versnun í mánuði 24, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Versnun að Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Fjöldi þátttakenda sem sýndu versnun í meðhöndlaða blaðinu* í mánuði 24, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Leiðrétt áhættuhlutfall (95% CI) = 0,34 (0,24; 0,46); p gildi ≤ 0,001 ^h Leiðrétt áhættuhlutfall (95% CI) = 0,31 (0,20; 0,50); p gildi ≤ 0,001 ⁱ Leiðrétt áhættuhlutfall (95% CI) = 0,17 (0,12; 0,27); p gildi ≤ 0,001 ^j Leiðrétt áhættuhlutfall (95% CI) = 0,11 (0,05; 0,25); p gildi ≤ 0,001				

* Meðhöndlaða blaðið/blöðin í AS hópnum var skilgreint sem blað/blöð með sjúkdóm við grunnildi.

Annað markmið var að ákvarða muninn á milli armanna tveggja með tilliti til hlutfalls síðari róttækra meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli. Af 58 sjúklingum sem náðu framför í TOOKAD-VTP arminum, fengu aðeins 11 róttæka meðferð, 18 sjúklingar fóru í aðra VTP aðgerð og 29 höfðu ekki fengið frekari meðferð í lok rannsóknarinnar. Af þeim 121 sjúklingum sem náðu framför í AS arminum voru 54 í róttækri meðferð og 67 höfðu ekki fengið neinar virkar meðferðir í lok

rannsóknarinnar. Sjúklingum í AS hópnun var ekki boðið upp á síðari VTP. Við mat á heildarþoli í mánuði 24 voru sjúklingar sem fengu róttæka meðferð taldir með við mat á einkennum frá blöðruhálskirtli og rístruflunum.

Tafla 4: PCM301 - Fjöldi þátttakenda sem fengu róttæka meðferð við 24. mánuð - Meðferðarþýði og sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin

Eiginleikar	Meðferðarþýði		Sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin	
	TOOKAD-VTP armur N = 206	AS armur N = 207	TOOKAD-VTP armur N = 80	AS armur N = 78
Fjöldi þátttakenda sem hóf róttæka meðferð, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Fjöldi þátttakenda sem hóf róttæka meðferð eftir versnun, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Áhrif á þvaglátaeinkenni (IPSS) og rístruflanir (IIEF) eftir TOOKAD-VTP

Eins og fram kemur í töflu 5 kom fram miðlungsmikil hækkun á alþjóðlega kvarðanum fyrir einkenni frá blöðruhálskirtli (International Prostate Symptoms Score (IPSS)), bæði hjá meðferðarþýðinu og hjá sjúklingum sem uppfylltu ábendingarviðmiðin, 7 dögum eftir VTP aðgerðina í rannsókn PCM301. Niðurstöðurnar fóru batnandi í mánuði 3 en voru komnar aftur að grunnildi í mánuði 6 og fóru enn batnandi fram að mánuði 24. Hjá arminum sem fékk virkt eftirlit versnaði IPSS stigið örlítið með tímanum fram að mánuði 24.

Tafla 5 PCM301 - Áhrif á þvaglátaeinkenni (IPSS) - Meðferðarþýði og sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin

	Meðferðarþýði				Sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin			
	TOOKAD-VTP armur		AS armur		TOOKAD-VTP armur		AS armur	
	n	Meðaltal stiga (SD)	n	Meðaltal stiga (SD)	n	Meðaltal stiga (SD)	n	Meðaltal stiga (SD)
Grunngildi	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Dagur 7	180	14,8 (8,64)	Á ekki við		72	14,2 (8,89)	Á ekki við	
Mánuður 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Mánuður 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Mánuður 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Mánuður 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

* Stig í mánuði 24 taka einnig til sjúklinga sem gengust undir róttæka meðferð

Eins og fram kemur í töflu 6 sýndu niðurstöður úr 15 spurninga alþjóðlega spurningalistanum varðandi rístruflanir (International Index of Erectile Function (IIEF-15)) greinilega lækkingu 7 dögum eftir VTP aðgerðina, og frekari úrbætur hvað varðar rístruflanir áttu sér stað á næstu mánuðum að mánuði 24 hjá meðferðarþýðinu og hjá sjúklingum sem uppfylla ábendingarviðmiðin í VTP armi PCM301 rannsóknarinnar.

Tafla 6: PCM301 - Áhrif á rístruflanir (HIEF) - Meðferðarþýði og sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin

	Meðferðarþýði				Sjúklingar sem uppfylla ábendingarviðmiðin			
	TOOKAD-VTP armur		AS armur		TOOKAD-VTP armur		AS armur	
	n	Meðaltal stiga (SD)	n	Meðaltal stiga (SD)	n	Meðaltal stiga (SD)	n	Meðaltal stiga (SD)
Grunngildi	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Dagur 7	165	11,5 (10,96)	Á ekki við		68	10,1 (10,82)	Á ekki við	
Mánuður 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Mánuður 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Mánuður 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Mánuður 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

* Stig í mánuði 24 taka einnig til sjúklinga sem gengust undir róttæka meðferð

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf TOOKAD voru rannsökuð hjá 42 heilbrigðum karlmönnum (án ljósörvunar) og hjá 70 sjúklingum með staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli (eftir ljósörvun).

Dreifing

Hjá heilbrigðum karlmönnum var meðal dreifingarrúmmál á bilinu 0,064-0,279 L/kg fyrir skammta á bilinu 1,25 til 15 mg/kg af padeliporfín díkalíum sem bendir til dreifingar í utanfrumuvökva.

Sambærilegt meðal dreifingarrúmmál kom fram hjá sjúklingum með staðbundið blöðruhálskirtilskrabbamein sem fengu 2 og 4 mg/kg af padeliporfín díkalíum (0,09-0,10 L/kg í sömu röð).

Padeliporfín díkalíum er mikið bundið plasmapróteinum úr mönnum (99%).

In vitro rannsóknir benda til þess að ólíklegt sé að TOOKAD sé hvarfefni OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 eða BSEP upptökuflutningspróteina í lifur.

Umbrot

Lágmarksumbrot padeliporfíns komu fram í *in vitro* rannsóknum á umbrotum í lifrarfrumum og S9 brotum úr mönnum. Engin umbrotsefni padeliporfíns komu fram í þessum rannsóknum.

Engar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir hafa verið gerðar með geislamerktu padeliporfíni. Því er ekki hægt að útiloka að fullu möguleikann á einhverjum *in vivo* umbrotum padeliporfíns.

In vitro rannsóknir benda til þess að ólíklegt sé að TOOKAD sé hemill á CYP450 ensím.

In vitro rannsóknir benda til þess að TOOKAD hamli ekki P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP og BSEP en það gæti hamlað bæði OATP1B1 og OATP1B3 flutningspróteinum (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Úthreinsun padeliporfíns díkalíum hjá heilbrigðum karlkyns einstaklingum sem fengu meðferð með 1,25 mg/kg til allt að 15 mg/kg af padeliporfín díkalíum var á bilinu 0,0245 til 0,088 L/klst./kg. Samkvæmt lyfjahlvörfum þýðis (pop PK) greiningu er áætlaður helmingunartími 1,19 klst. ± 0,08 eftir 4 mg/kg af padeliporfín díkalíum. Sambærilegt meðalgildi úthreinsunar kom fram hjá sjúklingum með staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu 4 mg/kg og 2 mg/kg af padeliporfín díkalíum (0,04-0,06 L/klst./kg, í sömu röð). Úthreinsun padeliporfíns í þvagi hjá heilbrigðum einstaklingum var mjög lítil (< 0,2% af skammtinum). Að teknu tilliti til sameindabýngdarinnar og mjög lítils þvagútskilnaðar sameindarinnar er brotthvarf með hægðum líklegasta brotthvarfsleiðin hjá mönnum.

Aldraðir

Mjög fáir sjúklingar eldri en 75 ára voru skráðir í rannsóknir þar sem mælingar voru gerðar á lyfjahvörfum, svo að ekki er vitað hvort munur sé hjá þessum eldri sjúklingum samanborið við sjúklinga yngri en 75 ára (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Línulegt/ólínulegt samband

Hjá heilbrigðum karlkyns einstaklingum kom fram að C_{max} var línulegt frá 1,25 mg/kg til 15 mg/kg af padeliporfín díkalíum sem nær yfir meðferðarbilið.

Áhrif skýribreyta á lyfjavarfaeiginleika

Áhrif aldurs, þyngdar og kynþáttar voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum. Niðurstöður lyfjavarfafræðilegu rannsóknarinnar sýndu fram á að ólíklegt sé að aldur, kynþáttur, heilsufar og vísar (markers) fyrir lifrarstarfsemi hafi veruleg og líffræðilega marktæk áhrif á lyfjahlvörf TOOKAD.

Líkamsþyngd sjúklinga (á bilinu 60-120 kg) hafði minniháttar áhrif á lyfjahlvörf TOOKAD við skammta allt að 5 mg/kg af padeliporfín díkalíum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Í *in vitro* rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni kom í ljós að padeliporfín, eftir lýsingu með útfjólubláu (UV) ljósi hefur væg litningaskemmandi áhrif. Þetta er í samræmi við verkunarháttinn (myndun hvarfgjarnra súrefnistegunda).

Sýnt var fram á að padeliporfín er frumudrepani í návist UVA geislunar (*in vitro*) og er talið valda ljóseituhrifum hjá naggrísnum (*in vivo*).

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með padeliporfíni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Lyfjahlvörf

Óopnað hettuglas

5 ár

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika TOOKAD eftir blöndun með 5% glúkósalausn í hettuglasinu í 8 klukkustundir við 15°C-25°C og við 5°C ± 3°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutímar við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

TOOKAD 183 mg stungulyfsstofn, lausn

Gulbrúnt hettuglas úr gleri af gerð I, innsiglað með gúmmítappa með álinnsigli og bláu plastflettiloki og inniheldur 183 mg af padeliporfíni.

Pakkningastærð: 1 hettuglas

TOOKAD 366 mg stungulyfsstofn, lausn

Gulbrúnt hettuglas úr gleri af gerð I, innsiglað með gúmmítappa með álinnsigli og hvítu plastflettiloki og inniheldur 366 mg af padeliporfíni.

Pakkningastærð: 1 hettuglas

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur lausnarinnar skal eiga sér stað í umhverfi með daufri lýsingu.

TOOKAD er undirbúið með því að blanda stungulyfsstofninn, lausnina með:

- 20 ml af 5% glúkósalausn fyrir TOOKAD 183 mg,
- 40 ml af 5% glúkósalausn fyrir TOOKAD 366 mg.

Snúið hettuglasinu varlega í 2 mínútur. Hver ml af blönduðu lausninni inniheldur 9,15 mg af padeliporfíni. Hettuglasið skal hvíla í uppréttri stöðu í 3 mínútur án frekari hristings eða hreyfingar. Vegna ljósnæmiseiginleika TOOKAD á síðan að flytja innihald hettuglassins í ógagnsæja sprautu sem halda skal í uppréttri stöðu í 3 mínútur til að tryggja að froðan hverfi. Nota skal 0,22 µm inndælingarsíu og ógagnsæjar slöngur til að gefa sjúklingnum lyfið. Meðhöndla skal sprautur á hefðbundinn hátt.

Blandaða lausnin er dökk. Ef það er ekki notað strax eru geymslutímar við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. Nóvember 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. September 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu TOOKAD í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi fyrir sig um innihald og snið fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptatækni, dreifingaraðferðir og önnur atriði í áætluninni.

Fræðsluáætlunin miðar að því að auka vitund og veita upplýsingar um einkenni tiltekinna mikilvægra greindra áhættuþátta sem tengjast padeliporfíni, þ.m.t. ljósnæmi, og einnig að veita upplýsingar um núgildandi lækningaaðferðir (þ.m.t. VTP með TOOKAD) til meðferðar við þessari tegund krabbameins í blöðruhálskirtli, hugsanlegan ávinning, áhættu og óvissu hvað varðar VTP með TOOKAD.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi og noti TOOKAD í hverju aðildarríki þar sem TOOKAD er markaðssett, hafi aðgang að/fái í hendur eftirfarandi upplýsingapakka:

- Fræðslubækling fyrir sjúklinga
- Leiðbeiningar fyrir lækna

Fræðslubæklingur fyrir sjúklinga um TOOKAD skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um núgildandi lækningaaðferðir (þ.m.t. VTP með TOOKAD) til meðferðar við tegund krabbameins í blöðruhálskirtli
- Upplýsingar um hugsanlegan ávinning, áhættu og óvissu hvað varðar VTP með TOOKAD, þar með talið: óvissu um langvarandi ávinning af TOOKAD, óvissu um langtímaöryggi TOOKAD og verkun/öryggi frekari nauðsynlegra meðferða, eins og róttækra brotnámsaðgerða á blöðruhálskirtli
- Upplýsingar um aukaverkanir og líkurnar á að þær komi fram, þar á meðal: rístruflanir, þvagleki, þvagteppa/þvagrásarþrengsli og ljósnæmi og nauðsyn þess að fylgja reglunum um vörn gegn ljósi í 48 klst. eftir meðferðina.

Leiðbeiningar fyrir lækna um TOOKAD skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Aðferðirnar (þ.m.t. VTP með TOOKAD) til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli og hugsanlegan ávinning, áhættu og óvissu hvað varðar VTP með TOOKAD:
 - Að tilgreina að upplýsingar til lengri tíma en til tveggja ára eftir TOOKAD-VTP aðgerðina séu takmarkaðar og því séu upplýsingar um langtímaverkun og öryggi TOOKAD-VTP ekki tiltækar
 - Upplýsingar um verkun/öryggi frekari nauðsynlegra meðferða, eins og róttækra brotnámsaðgerða á blöðruhálskirtli, liggja ekki fyrir.
- Útskýring á því hvað felst í VTP aðgerðinni, þar á meðal nauðsyn þess að fylgja reglunum til að vernda sjúklinginn gegn ljósi í 48 klst. eftir aðgerðina vegna ljósnæmisáhrifa TOOKAD og að afhenda sjúklingnum afrit af fylgiseðli TOOKAD fyrir VTP aðgerðina
- Útskýring á því hvaða aukaverkunum sjúklingurinn getur búist við og líkurnar á að hann fái þær
- Útskýring á aðgerðinni ásamt viðeigandi niðurstöðum hvað varðar verkun og öryggi TOOKAD með einföldum myndum sem finna má í fylgiseðlinum.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Í því skyni að rannsaka frekar langtímaverkun TOOKAD og áhrif þess á versnun sjúkdómsins, þar á meðal hugsanleg áhrif á verkun síðari róttækra meðferðar hjá sjúklingum með áhættulítið krabbamein í blöðruhálskirtli (að undanskilinni mjög lítilli áhættu) ásamt því að meta frekar langtímaöryggi TOOKAD, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður langtíma áhorfsrannsóknar með rannsóknarþýði hjá sjúklingum með einhliða, áhættulítið krabbamein í blöðruhálskirtli sem fá meðferð með TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401).	Skil á lokaniðurstöðum rannsóknarinnar: 30/06/2028

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

TOOKAD 183 mg stungulyfsstofn, lausn
padeliporfín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 183 mg af padeliporfíni (sem díkalíumsalt).
1 ml af blandaðri lausn inniheldur 9,15 mg af padeliporfíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Mannítól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1228/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

TOOKAD 183 mg stungulyfsstofn, lausn
padeliporfín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 183 mg af padeliporfíni (sem díkalíumsalt).
1 ml af blandaðri lausn inniheldur 9,15 mg af padeliporfíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Mannítól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1228/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

TOOKAD 366 mg stungulyfsstofn, lausn
padeliporfín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 366 mg af padeliporfíni (sem díkalíumsalt).
1 ml af blandaðri lausn inniheldur 9,15 mg af padeliporfíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Mannítól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1228/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

TOOKAD 366 mg stungulyfsstofn, lausn
padeliporfín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 366 mg af padeliporfíni (sem díkalíumsalt).
1 ml af blandaðri lausn inniheldur 9,15 mg af padeliporfíni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Mannítól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1228/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

TOOKAD 183 mg stungulyfsstofn, lausn
TOOKAD 366 mg stungulyfsstofn, lausn
padeliporfín



Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TOOKAD og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TOOKAD
3. Hvernig nota á TOOKAD
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TOOKAD
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TOOKAD og við hverju það er notað

TOOKAD er lyf sem inniheldur padeliporfín (sem kalíumsalt). Það er notað til að meðhöndla fullorðna karlmenn með áhættulítið, staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli í aðeins einu blöðruhálskirtilsblaði, með því að nota tækni sem kallast staðbundin æðamiðuð ljóshrifameðferð (Vascular-Targeted Photodynamic therapy (VTP)). Meðferðin fer fram í svæfingu (lyf sem svæfa þig til að koma í veg fyrir sársauka og óþægindi).

Holar nálar eru notaðir til að setja trefjaþræði á réttan stað í blöðruhálskirtlinum. Þegar TOOKAD hefur verið gefið, þarf að virkja það með laserljósi meðfram trefjum sem miða ljósinu á krabbameinið. Virkjaða lyfið drepur síðan krabbameinsfrumurnar.

2. Áður en byrjað er að nota TOOKAD

Ekki má nota TOOKAD:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir padeliporfíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur gengist undir meðferð við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli, þar með talið brotnámsaðgerð á blöðruhálskirtli um þvagrás (Trans-Urethral Resection of the Prostate (TURP)).
- Ef þú ert með eða hefur áður fengið meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli.
- Ef þú hefur verið greindur með lifrarkvilla sem kallast gallteppa.
- Ef þú ert með versnandi bólgusjúkdóm í endaparmi og þörmum.
- Ef þú getur ekki gengist undir svæfingu eða ífarandi aðgerðir.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eingöngu starfsfólk sem er þjáfað í VTP aðgerðinni má nota TOOKAD.

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef:

- Þú finnur fyrir ertingu í húðinni eða vandamálum með sjón eða augneringu eftir meðferð með VTP.
- Þú átt í erfiðleikum með að ná eða viðhalda stinngu.
- Þú finnur fyrir óeðlilegum sársauka eftir VTP aðgerðina.
- Þú hefur sögu um þrengingu á þvagrás eða vandamál með þvagflæði.
- Þú hefur ósjálfráð þvaglát eftir VTP aðgerðina.
- Þú hefur haft virkan bólgusjúkdóm í þörmum eða einhvern kvilla sem getur aukið hættuna á myndun óeðlilegrar tengingar milli endaparms og þvagrásar (endaparms- og þvagrásarfistill).
- Þú ert með óeðlilega blóðstorknun.
- Þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða ef þú ert á kalíumskertu mataræði.

Upplýsingar til lengri tíma en tveggja ára eftir VTP aðgerð eru takmarkaðar, því eru ekki til staðar upplýsingar um hvort ávinningur af TOOKAD-VTP sé langvarandi.

Ef þú þarft frekari meðferð, liggja takmarkaðar upplýsingar fyrir um hvort TOOKAD-VTP hafi áhrif á verkun og öryggi annarra meðferða (svo sem skurðaðgerða til að fjarlægja blöðruhálskirtilinn eða geislameðferða).

Ljósnaemi

Sterkt ljós getur valdið húðviðbrögðum og óþægindum í augum á meðan TOOKAD er í blóðrásinni.

Þú þarft að forðast útsetningu fyrir beinu sólarljósi (þ.m.t. í gegnum glugga) og öllum björtum ljósgjöfum, bæði innandyra og utandyra, í 48 klukkustundir eftir meðferðina. Þetta felur m.a. í sér ljósabekki, bjarta tölvuskjá (sjá varúðarráðstafanir hér að neðan) og skoðunarljós úr lækningatækjum.

Sólarvarnarkrem verndar þig ekki gegn þeirri tegund ljóss (nær-innrautt) sem getur valdið vandamálum eftir aðgerðina.

Ef þú finnur fyrir óþægindum í húð eða augum meðan á sjúkrahúsdvöl stendur, verður þú að láta læknum eða hjúkrunarfræðingnum vita svo hægt sé að draga úr lýsingu og verja þig sérstaklega fyrir gervi- og náttúrulegu ljósi.

Fyrstu 12 klukkustundirnar eftir VTP aðgerð

Eftir aðgerðina þarftu að nota hlífðarglæraugu og vera undir eftirliti læknis í a.m.k. 6 klukkustundir í herbergi með daufri lýsingu.

Læknateymið mun ákveða hvort þú getir útskrifast frá sjúkrahúsinu að kvöldi meðferðarinnar. Þú gætir þurft að vera yfir nótt ef þú hefur ekki jafnað þig að fullu eftir svæfinguna og það fer einnig eftir ástandi þínu.

Þú þarft áfram að vera í umhverfi með daufri lýsingu og húð og augu mega ekki vera óvarin fyrir dagsbirtu. Notaðu aðeins perur með hámarksstyrkinn 60 W (fyrir glóperur), 6 W (fyrir LED ljós) eða 12 W (fyrir lágorku flúrljós). Þú mátt horfa á sjónvarpið úr 2 metra fjarlægð og 6 klukkustundum eftir meðferðina máttu nota raftæki eins og snjallsíma, spjaldtölvur og tölvur. Ef þú þarft að fara út í að degi til verður þú að nota hlífðarfatnað og hlífðarglæraugu til að verja húð og augu.

12-48 klukkustundum eftir VTP aðgerð

Þú getur dvalið utandyra en aðeins á skyggðum svæðum eða þegar það er skýjað. Þú ættir að vera í dökkum fötum og gæta þess að verja hendur og andlit fyrir sólinni.

Þegar 48 klukkustundir eru liðnar eftir aðgerðina geturðu haldið áfram hefðbundnum athöfnum þínum og þarft ekki lengur að verja þig fyrir sólarljósi.

Enginn sjúklingur með ljósnæmiskvilla eins og purpuraveiki (porphyria), sögu um næmi fyrir sólarljósi eða sögu um ljósnæmishúðbólgu hefur fengið TOOKAD í klínískum rannsóknum. Hins vegar þýðir stuttur verkunartími TOOKAD að búist sé við að hættan á auknum ljóseituhrifum sé lág, að því tilskildu að varúðarráðstöfunum gegn útsetningu fyrir ljósi sé fylgt vandlega.

Aukin hættu á ljósnæmi í auga kann að vera til staðar hjá sjúklingum sem hafa fengið mót efni gegn vaxtarþætti æðapels (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) (lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir nýjan æðavöxt). Ef þú hefur áður fengið meðferð með æðarpelsvaxtarþætti skaltu gæta þess að verja augun fyrir ljósi í 48 klukkustundir eftir inndælingu TOOKAD. Samhliða notkun altækra VEGF hemla er ekki ráðlögð með TOOKAD.

Sjá einnig upplýsingar um ljósnæmislyf undir „Önnur lyf og TOOKAD“.

Erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinngu

Hugsanlegt er að einhverjir erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinngu komi fram fljótlega eftir aðgerðina sem geta varað í meira en 6 mánuði.

Hætta á skemmdum nálægt blöðruhálskirtlinum

Þar sem nauðsynlegt er að koma trefjunum sem flytja ljósið fyrir á þann hátt að allt blöðruhálskirtilsblaðið verði fyrir áhrifum, er hugsanlegt að einhverjar skemmdir geti átt sér stað utan við blöðruhálskirtilinn. Venjulega er þetta bara fitan í kringum blöðruhálskirtilinn, sem hefur ekki mikla þýðingu, en hugsanlegt er að nærliggjandi líffæri eins og þvagblaðran og endaparmurinn verði fyrir áhrifum. Venjulega er hægt að forðast slíkt með nákvæmum undirbúningi en ef slíkt á sér stað er hættu á að óeðlileg tenging myndist á milli endaparmsins og þvagblöðrunnar eða húðarinnar. Þetta kemur örsjaldan fyrir.

Vandamál í tengslum við þvagrás

Ef þú ert með sögu um þrengsli í þvagrás eða vandamál með þvagflæði getur meðferðin aukið hættuna á lélegu flæði og þvagteppu.

Þvagleki

Skammvinnur þvagleki hefur komið fram og getur stafað af þvagfærasýkingu eða bráðri þvaglátsþörf af völdum ertingar í þvagrásinni frá meðferðinni. Ástandið lagast af sjálfu sér eða með meðferð við sýkingunni.

Virkur bólgusjúkdómur í þörmum

Ef þú hefur haft virkan bólgusjúkdóm í þörmum eða einhvern kvilla sem getur aukið hættuna á myndun óeðlilegrar tengingar milli endaparms og þvagrásar (endaparms- og þvagrásarfistill) skal eingöngu veita meðferðina eftir ítarlegt mat.

Óeðlileg blóðstorknun

Sjúklingum með óeðlilega blóðstorknun getur blætt óhóflega við innsetningu nálanna sem þarf til að koma trefjunum fyrir sem stýra laserljósinu. Þetta getur einnig valdið marblettum, blóði í þvagi og/eða staðbundnum verkjum. Ekki er búist við að óeðlileg blóðstorknun hafi áhrif á hversu vel meðferðin verkar, hins vegar er mælt með því að lyf sem hafa áhrif á blóðstorku séu ekki gefin fyrir og strax eftir VTP aðgerðina.

Sjá einnig upplýsingar um áhrif segavarnarlyfja og blóðflöguhemjandi lyfja undir „Önnur lyf og TOOKAD“.

Sjúklingar á kalíumskertu mataræði

Lyfið inniheldur kalíum. Almenn inniheldur skammturinn af TOOKAD minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum, þ.e.a.s. er nær kalíumfrítt. Hins vegar munu sjúklingar sem vega meira en 115 kg fá meira en 1 mmól af kalíum. Hafa skal þetta í huga hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum á kalíumskertu mataræði þar sem hækkun kalíums í sermi er talin skaðleg.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Önnur lyf og TOOKAD

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal lyf sem fengin eru án lyfseðils. Sum lyf (einkum öll ljósnæmandi lyf eða

sem hafa áhrif á blóðstorknun) geta haft áhrif á TOOKAD og stöðva skal notkun þeirra áður en TOOKAD er notað. Þú gætir líka þurft að stöðva notkun ákveðinna lyfja í nokkra daga eftir VTP aðgerðina. Læknirinn mun einnig gefa ráðleggingar um hvaða lyfjum má skipta út eftir því sem við á og hvenær hefja má notkun þessara lyfja á ný eftir VTP aðgerðina.

Læknirinn gæti ráðlagt þér að stöðva notkun eftirfarandi lyfjategunda tímabundið:

Lyf sem hugsanlega hafa ljósnæmandi áhrif:

- Ákveðin sýklalyf sem notuð eru til að meðhöndla sýkingu (tetrasýklín, súlfónamíð, kínólón).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla geðsjúkdóma (fenótiazín).
- Ákveðin lyf sem notuð eru við sykursýki af tegund II (blóðsykurslækkandi súlfónamíð).
- Ákveðin lyf sem notuð eru við háþrýstingi, bjúg, hjartabilun eða nýrnabilun (tíasíð þvagræsilyf).
- Lyf sem notað er til að meðhöndla sveppasýkingar (gríseófulvín).
- Lyf sem notað er til að meðhöndla hjartsláttartruflanir (amíódarón).

Stöðva skal meðferð með þessum lyfjum a.m.k. 10 dögum fyrir meðferðina með TOOKAD og í a.m.k. 3 daga eftir meðferðina, eða skipta þeim út fyrir aðrar meðferðir án ljósnæmandi eiginleika. Ef ekki er hægt að stöðva meðferð með ljósnæmandi lyfi (eins og amíódaróni) gæti aukið næmi komið fram, þú gætir þurft að verja þig gegn útsetningu fyrir beinu ljósi í lengri tíma.

Segavarnarlyf (lyf sem koma í veg fyrir blóðtappa)

Meðferð með þessum lyfjum (t.d. asenókuaróli, warfaríni) skal stöðvuð a.m.k. 10 dögum fyrir VTP aðgerðina með TOOKAD.

Blóðflöguhemjandi lyf (lyf sem draga úr samloðun blóðflagna í blóðinu og draga úr blóðstorknun)

Meðferð með þessum lyfjum (t.d. acetýlsalisýlsýru) skal stöðvuð a.m.k. 10 dögum fyrir VTP aðgerðina með TOOKAD og hafin að nýju a.m.k. 3 dögum eftir meðferðina.

Önnur lyf sem geta haft áhrif á TOOKAD

Forðast skal notkun lyfja eins og repaglíníðs, atorvastatíns, pitavastatíns, pravastatíns, rosuvastatíns, simvastatíns, bósentans og glýbúríðs daginn sem TOOKAD er gefið og í a.m.k. 24 klukkustundir eftir gjöf.

Getnaðarvörn

Þú eða maki þinn eða þið bæði ættuð að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun hjá maki þínum í 90 daga eftir VTP aðgerðina. Leitaðu ráða hjá læknum um hvaða tegund getnaðarvarnar þú ættir að nota og hversu lengi þú átt að nota hana. Ef maki þinn verður þungaður innan þriggja mánaða frá meðferðinni, verður þú að láta læknum vita strax.

Meðganga og brjóstagjöf

TOOKAD er ekki ætlað til meðferðar hjá konum.

Akstur og notkun véla

TOOKAD hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar, þar sem meðferðin felur í sér svæfingu, skaltu ekki framkvæma flókin verkefni eins og akstur eða notkun véla fyrr en 24 klukkustundum eftir að þú gekkst undir svæfinguna.

3. Hvernig nota á TOOKAD

TOOKAD er eingöngu til notkunar á sjúkrahúsi. Eingöngu starfsfólk sem er þjálfað í VTP aðgerðinni má nota lyfið.

Skammtur

Ráðlagður skammtur af TOOKAD er einn stakur 3,66 mg skammtur á hvert kg líkamspyngdar, gefinn með inndælingu í bláæð. Inndælingin varir í 10 mínútur.

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um blöndun TOOKAD fyrir inndælingu má finna í „Blöndun á TOOKAD stungulyfsstofni, lausn“.

Aðeins blaðið með krabbameininu verður meðhöndlað. Viðbótar VTP aðgerðir á blöðruhálskirtlinum eru ekki ráðlagðar.

VTP aðgerðin

Daginn fyrir og í upphafi VTP aðgerðarinnar er ristillinn undirbúinn til að hreinsa endaþarminn. Læknirinn gæti ávísað sýklalyfjum til að koma í veg fyrir sýkingu og alfa-blokkum (lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir erfiðleika við þvaglát). Þér verða gefin svæfingarlyf til að svæfa þig fyrir VTP aðgerðina. Trefjum sem bera laserljósið er komið fyrir í blöðruhálskirtlinum með því að nota holar nálar. TOOKAD er virkjað strax eftir inndælingu með því að senda ljós í gegnum trefjarnar með tengdum laserbúnaði.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Auk þess getur uppsetning nála í blöðruhálskirtlinum og ísetning þvagleggs fyrir meðferðina tengst frekari aukaverkunum.

Hugsanlegar aukaverkanir sem geta komið fram við notkun TOOKAD og VTP aðgerðar.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af aukaverkununum sem fram koma hér að neðan:

- Þvagteppa (getur ekki haft þvaglát). Fyrstu dagana eftir VTP aðgerðina geta sumir sjúklingar átt í erfiðleikum með þvaglát (lítil buna vegna þrengingar í þvagrás) eða geta ekki haft þvaglát. Nauðsynlegt kann að vera að setja þvaglegg inn í þvagblöðruna í gegnum getnaðarliminn og þvagleggurinn verður hafður í blöðrunni í nokkra daga eða vikur til að tæma út þvagið.
- Hiti, sársauki og þroti á meðferðarsvæðinu getur komið fram eftir meðferðina. Þetta getur verið merki um sýkingu í þvagfærum, blöðruhálskirtli eða kynfærum. Í slíku tilviki skaltu hafa samband við lækninn þar sem þú gætir þurft á frekari blóð- eða þvagrannsókn og sýklalyfjameðferð að halda. Yfirleitt er auðvelt að meðhöndla þessar sýkingar.

Til viðbótar við aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér að ofan, geta aðrar aukaverkanir komið fram.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Vandamál eða sársauki við þvaglát (þ.m.t. sársauki eða óþægindi við þvaglát, verkur í þvagblöðru, bráð þvaglátsþörf eða tíðari þvaglát á nóttunni, ósjálfráð þvaglát),
- Vandamál tengd kynlífi (þ.m.t. erfiðleikar við að fá eða viðhalda stinningu, sáðlátsbrestur, tap á kynhvöt eða sársauki við samfarir),
- Blóð í þvagi,
- Áverkar á spöng, þ.m.t. marblettir á húðinni, marblettir þar sem nálarnar eru settar inn í blöðruhálskirtlinn, sársauki og eymsli,
- Sársauki og óþægindi í kynfærum (bólga í eistum eða eistalyppum, verkur vegna bólgu eða bandvefsmýndunar í blöðruhálskirtli).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Óþægindi í endaþarmsopi og endaþarmi (óþægindi nálægt endaþarmi og innan í endaþarmi), gyllinæð, endaþarmsverkur (verkur á endaþarmssvæðinu),
- Hægðavandamál (þ.m.t. niðurgangur eða einstaka hægðaleki),
- Almennir verkir og stoðkerfisverkir (vöðva-/beinverkir, verkur í enda útlíma, bakverkur eða blæðing í liði),
- Blóðsæði (blóð í sæði við sáðlát),

- Hár blóðþrýstingur,
- Aukin blóðfita, aukinn laktat dehydrógenasi, fjölgun hvítra blóðkorna, hækkun kreatínfosfókínasa, kalíumlækkun, aukning á sértækum mótefnavaka blóðruhálskirtils (prostate specific antigen (PSA)),
- Húðviðbrögð, roðapöt (roði), útbrot, þurrkur, kláði, fjarlæging litarefna í húð,
- Óeðlilegar blóðprufur sem tengjast storknun,
- Óþægindi í kviðarholi,
- Þreyta.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Sundl, föll,
- Höfuðverkur,
- Skyntruflun, nálarðofi (að finnast skordýr skriða á sér eða undir húðinni),
- Augnerting, ljósnæmi (óþol fyrir ljósi),
- Áreynslumæði (mikil mæði við eða eftir æfingar),
- Lyndisröskun,
- Þyngdartap.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á TOOKAD

Þú þarft ekki að geyma þetta lyf. Þetta lyf er geymt á ábyrgð sérfræðingsins.

Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar sérfræðingum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Notið ekki eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hlífarinnar á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Geymið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TOOKAD inniheldur

- Virka innihaldsefnið er padeliporfín.
Hvert hettuglas af TOOKAD 183 mg inniheldur 183 mg af padeliporfíni (sem kalíumsalt).
Hvert hettuglas af TOOKAD 366 mg inniheldur 366 mg af padeliporfíni (sem kalíumsalt).
1 ml af blandaðri lausn inniheldur 9,15 mg af padeliporfíni.
- Önnur innihaldsefni eru mannitol.

Lýsing á útliti TOOKAD og pakkningastærðir

TOOKAD er dökkur stungulyfsstofn, lausn.

Hver askja með TOOKAD 183 mg stungulyfsstofni, lausn inniheldur gulbrúnt hettuglas úr gleri með blárri hettu.

Hver askja með TOOKAD 366 mg stungulyfsstofni, lausn inniheldur gulbrúnt hettuglas úr gleri með hvíttri hettu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Blöndun á TOOKAD stungulyfsstofni, lausn

Undirbúa þarf lausnina í umhverfi með daufrí lýsingu vegna ljósnæmiseiginleika lyfsins.

1. Blandið lausnina með því að bæta við:
 - fyrir TOOKAD 183 mg: **20 ml** af 5% glúkósalausn í hettuglasið sem inniheldur stungulyfsstofninn;
 - fyrir TOOKAD 366 mg: **40 ml** af 5% glúkósalausn í hettuglasið sem inniheldur stungulyfsstofninn.
2. Snúið hettuglasinu varlega í 2 mínútur. Endanleg styrkur lausnarinnar er 9,15 mg/mL.
3. Leyfið hettuglasinu að hvíla í lóðréttri stöðu í 3 mínútur án frekari hristings eða hreyfingar.
4. Flytjið innihald hettuglassins í ógagnsæja sprautu.
5. Leyfið ógagnsæju sprautunni að hvíla í lóðréttri stöðu í 3 mínútur til að tryggja að froðan hverfi.
6. Festið 0,22 µm inndælingarsíu á sprautuna.
7. Tengjið ógagnsæja slöngu við síuna.

Blandaða innrennslislyfið, lausnin er dökkt.

Lýsing fyrir ljósörvun TOOKAD

TOOKAD er virkjað á staðnum strax eftir inndælingu með laserljósi við 753 nm í gegnum ljóstrefjar úr laserbúnaði með styrk upp á 150 mW/cm af trefjum, sem gefur orku sem er 200 J/cm á 22 mínútum og 15 sekúndum.

Setja skal upp áætlun um staðsetningu ljóstrefjanna í upphafi aðgerðarinnar með því að nota hugbúnaðinn með meðferðarleiðbeiningunum. Meðan á aðgerðinni stendur eru ljóstrefjarnar valdar og þær leiddir í gegnum spöngina inn í blöðruhálskirtlinn með hjálp ómtækis til að ná ljóspéttmistuðli (LDI) ≥ 1 í markvefnum.

Geymsluskilyrði

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun með 5% glúkósalausn í hettuglasinu hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika TOOKAD í 8 klukkustundir við 15°C-25°C og við 5°C \pm 3°C. Frá örverufræðilegu

sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutímar við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.