

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TOOKAD 183 mg pulver till injektionsvätska, lösning
TOOKAD 366 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TOOKAD 183 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller 183 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).

TOOKAD 366 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller 366 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).

En ml beredd lösning innehåller 9,15 mg padeliporfin.

En fullständig förteckning över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning. Pulvret är ett mörkt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TOOKAD är indicerat som monoterapi för vuxna patienter med tidigare obehandlat, unilateralt lågriskadenokarcinom i prostatan med en förväntad livslängd ≥ 10 år och:

- Kliniskt stadium T1c eller T2a,
- Gleason-värde ≤ 6 , baserat på biopsistrategier med hög upplösning,
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- 3 positiva cancerkärnor med en maximal längd på cancerkärnan på 5 mm i någon kärna eller 1–2 positiva cancerkärnor med ≥ 50 procent cancerengagemang i någon kärna eller en PSA-täthet $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dosering och administreringsätt

TOOKAD får endast användas på sjukhus. Det får endast användas av personal som utbildats i VTP-behandlingen ("Vascular-Targeted Photodynamic therapy").

Dosering

Den rekommenderade doseringen av TOOKAD är en enstaka dos på 3,66 mg/kg padeliporfin.

TOOKAD ges som del av fokal VTP. VTP-behandlingen utförs under narkos efter rektal förberedelse. Profylaktiska antibiotika och alfablockerare kan skrivas ut i enlighet med läkarens bedömning.

Förnyad behandling av samma lob eller sekventiell behandling av prostatans kontralaterala lob rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data från patienter med nedsatt leverfunktion. Exponeringen för padeliporfin förväntas öka och/eller förlängas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen specifik doseringsrekommendation kan ges. TOOKAD ska ges med försiktighet till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

TOOKAD är kontraindicerat för patienter som har fått diagnosen kolestas (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Den renala utsöndringen av TOOKAD är minimal varför ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Detta läkemedel innehåller kalium. Detta bör beaktas (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen specifik doseringsjustering är nödvändig i denna population (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av TOOKAD i den pediatrika populationen för behandling av lokaliserad prostatacancer av lågrisktyp.

Administreringssätt

TOOKAD är avsett för intravenös användning. Anvisningar om beredning av TOOKAD före administrering finns i avsnitt 6.6.

Belysning för fotoaktivering av TOOKAD

Lösningen tillförs genom intravenös injektion under 10 minuter. Därefter belyses prostatan omedelbart under 22 minuter och 15 sekunder med laserljus vid 753 nm som tillförs via interstitiella optiska fibrer från ett laserinstrument med styrkan 150 mW/cm fiber, vilket ger en energi på 200 J/cm.

Planeringen av den optiska fiberns placering ska göras i början av behandlingen med hjälp av behandlingsprogramvaran. Under behandlingen bestäms de optiska fibrernas antal och längd utifrån formen och storleken på prostatan, och de optiska fibrerna läggs in transperinealt i prostatakörteln med hjälp av ultraljud för att uppnå ett LDI (Light Density Index) ≥ 1 i målvävnaden. Behandlingen ska inte utföras på patienter där det inte är möjligt att uppnå ett LDI ≥ 1 (se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Eventuella tidigare prostatiska ingrepp där den inre urinsfinktern kan ha skadats, inräknat transuretral resektion av prostatan (TURP) för benign prostatahypertrofi.

Aktuell eller föregående behandling för prostatacancer.

Patienter som har fått diagnosen kolestas.

Aktuell exacerbation av rektal inflammatorisk tarmsjukdom (se avsnitt 4.4).

Alla medicinska tillstånd som utesluter tillförsel av narkosmedel eller invasiva behandlingar.

4.4 Varningar och försiktighet

Tumörlokalisering

Före behandlingen måste tumören vara noggrant lokaliserad och bekräftad som unilateral genom biopsistrategier med hög upplösning baserade på nuvarande bästa praxis, såsom multiparametrisk MRT-baserade strategier eller mallbaserade biopsibehandlingar.

Samtidig behandling av båda prostataloberna är förknippad med sämre resultat i kliniska prövningar och bör inte utföras.

Tillräckligt många patienter har inte genomgått återbehandling av den ipsilaterala loben eller sekventiell behandling av den kontralaterala loben för att effekten och säkerheten av en andra TOOKAD-VTP-behandling ska kunna bestämmas.

Uppföljning efter TOOKAD-VTP

Långsiktig effekt har inte bestämts då det finns begränsade biopsidata bortom 2 år efter TOOKAD-behandling. Residualtumörer har påträffats vid uppföljande biopsi av den behandlade loben vid 12 och 24 månader, vanligtvis utanför den behandlade volymen men ibland innanför det nekrotiska området.

Det finns begränsade data om långsiktiga resultat och om potentiella följder av lokal ärrbildning efter behandling med TOOKAD i händelse av sjukdomsprogression.

För tillfället har TOOKAD-VTP visat sig skjuta upp behovet av radikal behandling och dess förknippade toxicitet. Längre uppföljning krävs för att avgöra om TOOKAD-VTP kommer att vara kurativt hos vissa patienter.

Efter TOOKAD-VTP ska patienter genomgå digital rektalundersökning och få sitt serum-PSA kontrollerat, inräknat bedömning av PSA-dynamik (tid till fördubbling av PSA och PSA-hastighet). PSA ska testas var 3:e månad under de första 2 åren efter VTP och därefter var 6:e månad för att bedöma PSA-dynamiken (tid till fördubbling av PSA, PSA-hastighet). Det rekommenderas att digital rektalundersökning genomförs minst en gång om året och oftare om kliniskt motiverat. Rutinmässig biopsi rekommenderas vid 2–4 år och 7 år efter VTP, med ytterligare biopsier baserade på klinisk/PSA-bedömning. mpMRI kan användas för att underlätta beslutsfattandet men inte, för tillfället, som ersättning för biopsi. Vid positiva biopsier ska patienter som överskrider tröskeln för lågrisksjukdom (dvs. som har GS > 6, > 3 positiva kärnor eller någon enda kärnlängd > 5 mm) rekommenderas att genomgå radikal behandling.

Radikal behandling efter VTP-behandling

Säkerheten och effekten av efterföljande radikal behandling (operation eller radioterapi) är osäkra. Det finns begränsad information om säkerheten och effekten av radikal prostatektomi efter TOOKAD-VTP. I små operationsserier har T3-tumörer, positiva marginaler och impotens rapporterats. Under den 24 månader långa pivotala europeiska fas III-studien genomgick inga patienter radikal radioterapi efter TOOKAD-VTP.

Fotosensitivitet

Den finns risk för fotosensitivitet i hud och ögon vid exponering för ljus efter TOOKAD-VTP.

För att minimera risken för hud- och ögonskada är det viktigt att alla patienter följer nedanstående försiktighetsåtgärder för ljus under 48 timmar efter behandlingen.

Patienter ska undvika att utsätta sig för direkt solljus (också genom fönster) och för alla starka ljuskällor, både inomhus och utomhus. I detta ingår solarier, ljusstarka datorskärmar och medicinska undersökningslampor, såsom oftalmoskop, otoskop och endoskopiutrustning, under 48 timmar efter VTP-behandlingen.

Solskyddskrämer skyddar inte mot nära infrarött ljus och ger därför inte tillräckligt skydd.

Om patienten rapporterar obehag från hud eller ögon under sjukhusvistelsen ska ljusnivån sänkas och patienten skyddas extra noga mot artificiellt och naturligt ljus.

De första 12 timmarna efter VTP-behandlingen

Patienten ska bära ögonskydd och hållas under medicinsk övervakning i minst 6 timmar i ett rum med dämpad belysning.

Patienten kan skrivas ut på kvällen samma dag i enlighet med läkarens bedömning.

Patienten måste vistas under dämpad belysning utan att huden och ögonen utsätts för direkt dagsljus. Patienten får endast använda glödlampor med en högsta styrka på 60 watt eller motsvarande (dvs. 6 watt för lysdioder, 12 watt för lågenergilysrör).

Patienten kan se på tv från ett avstånd av 2 meter och kan, från och med 6 timmar, använda elektroniska apparater såsom smartmobiler, surfplattor och datorer. Om patienten måste gå ut under dagtid ska han bära skyddskläder och ögonskydd med hög skyddsfaktor för att skärma av huden och ögonen.

12–48 timmar efter VTP-behandlingen

Patienten kan gå ut under dagtid, men bara där det är skuggigt eller när det är molnigt. Han ska bära mörka kläder och se till att inte utsätta händer och ansiktet för solen.

Patienten kan återgå till sina normala aktiviteter och tåla direkt solljus 48 timmar efter behandlingen.

Inga patienter med fotosensitiv dermatit, hudsjukdomar såsom porfyri eller känd känslighet för solljus har fått TOOKAD i kliniska studier. Den korta verkan av TOOKAD innebär dock att risken för ökad fototoxicitet förväntas vara låg under förutsättning att dessa patienter strikt följer försiktighetsåtgärderna mot ljusexponering.

Det kan finnas ytterligare en risk för ögonrelaterad fotosensitivitet hos patienter som har fått intraokulär anti-VEGF-behandling. Patienter som tidigare fått VEGF-behandling ska vara särskilt noga med att skydda ögonen mot ljus under 48 timmar efter TOOKAD-injektionen. Samtidig användning av systemiska VEGF-hämmare rekommenderas inte med TOOKAD.

Se avsnitt 4.5 avseende interaktioner med fotosensibiliserande läkemedel.

Erektile dysfunktion

Erektile dysfunktion kan inträffa även om radikal prostatektomi undviks.

En viss grad av erektil dysfunktion är möjlig strax efter behandlingen och kan pågå i över 6 månader (se avsnitt 4.8).

Extraprostatisk nekros

Det kan finnas extraprostatisk nekros i det periprostatiska fettet som inte är förknippad med kliniska symtom.

Kraftig extraprostatisk nekros har inträffat till följd av en felaktig kalibrering av lasern eller placering av ljusfibrerna (se avsnitt 4.8). Det finns därför en potentiell risk för skada i närliggande strukturer, t.ex. blåsan och/eller ändtarmen, och för utveckling av rekto-uretrala eller externa fistlar. En urinfistel har vid ett tillfälle uppstått till följd av en felaktig fiberplacering.

Utrustningen ska kalibreras noga och behandlingsprogramvaran ska användas för att minska risken för kliniskt signifikant extraprostatisk nekros.

Urinretention/uretrastriktur

Patienter med känd uretrastriktur eller problem med urinflödet kan löpa högre risk för att få nedsatt urinflöde och urinretention efter TOOKAD-VTP-behandlingen. Urinretention direkt efter

behandlingen har hänförs till övergående prostatiska ödem och i allmänhet krävdes bara kortvarig förnyad kateterisering.

Nedsatt urinflöde till följd av uretrastriktur utvecklades några månader efter behandlingen. I vissa fall tydde den bulbära platsen på att stenosen orsakades av urinkateterisering. I andra fall kan uretrastenosen ha varit en sen följd av TOOKAD-VTP-inducerad nekros.

Även om detta uteslöts från de kliniska prövningarna finns det en potentiell risk för ökad stenosis efter TOOKAD-VTP-behandlingen hos patienter med befintlig stenosis (se avsnitt 4.8).

Urininkontinens

Risken för sfinkterskada kan minimeras genom att fiberplaceringen planeras noggrant med hjälp av behandlingsprogramvaran. Allvarlig långvarig urininkontinens sågs hos en patient som genomgått en tidigare transuretral prostatektomi (TURP). Denna händelse ansågs inte vara relaterad till någon felaktigt behandling utan till den befintliga skadan på den inre uretrasfinktern som orsakades av TURP. TOOKAD-VTP-behandlingen är kontraindicerat för patienter som har tidigare genomgått ett prostatiskt ingrepp där den inre urinsfinktern kan ha skadats, inräknat transuretral resektion av prostatan (TURP) för benign prostatahypertrofi (se avsnitt 4.3).

Inflammatorisk tarmsjukdom

TOOKAD-VTP ska endast administreras efter noggrann klinisk utvärdering till patienter med känd aktiv rektal inflammatorisk tarmsjukdom eller någon sjukdom som kan öka risken för bildandet av rektal-uretrala fistlar (se avsnitt 4.3).

Användning till patienter med onormal koagulering

Patienter med onormal koagulering kan få en kraftig blödning till följd av inläggningen av de nålar som krävs för att placera ljusfibrerna. Detta kan också ge upphov till blåmärken, hematuri och/eller lokal smärta. Det förväntas inte att en fördröjning av koaguleringen kommer att minska effektiviteten av TOOKAD-VTP-behandlingen; däremot rekommenderas det att läkemedel som påverkar koaguleringen sätts ut före och under perioden som följer direkt efter VTP-behandlingen (se avsnitt 4.5).

Användning till patienter som får kontrollerad kaliumkost

Detta läkemedel innehåller kalium och dosen (3,66 mg/kg) kommer i allmänhet att vara mindre än 1 mmol (39 mg), dvs. i stort sett "kaliumfri". Detta kommer dock att överskridas hos patienter som väger över 115 kg. Detta bör beaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som får en kontrollerad kaliumkost där ökningen av serumkalium skulle ses som skadlig (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

OATP1B1- och OATP1B3-transportörer

Enligt *in vitro*-studier är det osannolikt att terapeutiska koncentrationer av TOOKAD hämmar cytokrom P450-enzymerna, men OATP1B1- och OATP1B3-transportörer skulle kunna hämmas (se avsnitt 5.2).

Interaktionens omfattning har inte undersökts kliniskt, men en övergående ökning av plasmakoncentrationen av sam-administrerade substrat av OATP1B1 och OATP1B3 kan inte uteslutas. Allvarliga koncentrationsberoende negativa händelser har observerats för läkemedel som är substrat av OATP1B1 eller OATP1B3 (repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glyburid). Därför ska användning av dessa undvikas på dagen för TOOKAD-infusionen och under minst 24 timmar efter administreringen. Samadministrering ska utföras med försiktighet och noggrann övervakning rekommenderas.

Fotosensibiliserande ämnen

Läkemedel med potentiella fotosensibiliserande effekter (t.ex. tetracykliner, sulfonamider, kinoloner, fenotiaziner, sulfonureid hypoglykemiska medel, tiaziddiuretika, griseofulvin eller amiodaron) bör sättas ut senast 10 dagar före behandlingen med TOOKAD och inte tas under minst 3 dagar efter

behandlingen eller ersättas med andra behandlingar utan fotosensibiliserande egenskaper. Om det inte är möjligt att sätta ut ett fotosensibiliserande läkemedel (t.ex. amiodaron) ska patienten informeras om att han kan få ökad känslighet för solljus och kan behöva skydda sig mot exponering för direkt ljus under en längre tid (se avsnitt 4.2).

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel:

Antikoagulantia och läkemedel som minskar trombocytternas aggregation (t.ex. acetylsalicylsyra) bör sättas ut senast 10 dagar före behandlingen med TOOKAD. Läkemedel som förebygger eller minskar trombocytternas aggregation bör inte påbörjas förrän tidigast 3 dagar efter behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel

Om patienten är sexuellt aktiv med kvinnor som kan bli gravida bör han och/eller hans partner använda en säker preventivmetod för att förhindra graviditet under 90 dagar efter VTP-behandlingen.

Graviditet och amning

TOOKAD är inte indicerat för behandling av kvinnor.

Fertilitet

Padeliporfin har inte testats avseende reproduktionstoxicitet och fertilitet.

Samtliga stadier av spermatogenesisen har dock studerats i djur. Minimal degeneration av sädesproducerande epitel registrerades också hos en hane vid hög dos med vakuolisering. Alla dessa förändringar ansågs vara tillfälliga och troligen förknippade med den intravenösa administreringen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TOOKAD har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Men eftersom narkos ingår i behandlingen bör inte patienterna utföra komplicerade uppgifter såsom att framföra fordon och använda maskiner förrän 24 timmar efter tillförseln av ett narkosmedel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna i de kliniska fas II- och III-studierna var störningar i urinvägarna och reproduktionsorganen: dysuri (25,1 procent), erektil dysfunktion (21,1 procent), hematuri (19,6 procent), perineal smärta/hematom (15,3 procent), urinretention (13,3 procent), urinträngningar (9,0 procent), pollakiuri (7,3 procent), urinvägsinfektion (5,5 procent), inkontinens (5,3 procent) och misslyckad ejakulation (5,0 procent).

Ospecifika negativa händelser som troligen är förknippade med narkosen sågs även: transitoriskkamnesi, bradykardi, sinusarytmi, förmaksflimmer, hypotoni, bronkialspasm, svalginflammation, tilltäppta andningsvägar, illamående, kräkning, förstoppning, pyrexia (feber), hypotoni vid behandlingen. Vissa fall av levertoxicitet (1,5 procent), t.ex. förhöjda transaminaser, rapporterades även. Samtliga var av lindrig intensitet.

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

Rapporterade biverkningar förtecknas nedan i tabell 1 per organsystem och frekvens. Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningar som anses vara relaterade till TOOKAD och/eller studieanordningen och/eller studiebehandlingen i den samlade säkerhetsanalysen (N=398)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urogenital infektion ¹
	Mindre vanliga	Prostataabscess
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Minskad libido
		Affektiv störning
		Enkopres
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk
		Yrsel
		Ischias
		Sensorisk störning
		Domningar
Ögon	Mindre vanliga	Ögonirritation
		Fotofobi
Blodkärl	Vanliga	Hematom
		Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné vid ansträngning
Mag-tarmkanalen	Vanliga	Hemorroider
		Anorektalt besvär ²
		Buksmärta
		Rektalblödning ³
	Mindre vanliga	Buksmärtor
		Onormal avföring
		Diarré
Lever och gallvägar	Vanliga	Levertoxicitet ⁴
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ekkymos
	Mindre vanliga	Hudutslag
		Erytem
		Torr hud
		Klåda
		Depigmentering av huden
		Hudreaktion
Muskler och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta ⁵
	Mindre vanliga	Smärta i lumske
		Muskelblödning
		Hemartros
		Muskuloskeletal smärta
		Smärta i extremitet
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Urinretention
		Hematuri
		Dysuri ⁶
		Urineringsstörningar ⁷
	Vanliga	Uretrastenos
		Urininkontinens ⁸
	Mindre vanliga	Ureterisk blödning
		Uretral blödning
		Urinvägsstörningar
Reproduktionsorgan och bröstörtel	Mycket vanliga	Perineal smärta ⁹
		Sexuell dysfunktion hos män ¹⁰
	Vanliga	Prostatit
		Genital smärta ¹¹
		Prostatasmärta ¹²

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga	Hematospermi
		Genital blödning
		Penil svullnad ¹³
		Prostatablödning
		Testikelsvullnad
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Asteni
		Smärta på kateterstället
		Lasersvikt
		Blåmärken på infusionsstället
		Knöl
		Smärta
Erytem på appliceringsstället		
Undersökningar	Vanliga	Onormal koagulering ¹⁴
	Mindre vanliga	Ökade laktatdehydrogenaser i blodet
		Förhöjd triglyceridhalt i blodet
		Förhöjt gamma-glutamyltransferas
		Förhöjd kolesterolhalt i blodet
		Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet
		Sänkt blodkalium
		Förhöjda lågdensitetslipoproteiner
		Ökat antal neutrofiler
		Ökat PSA
		Viktminskning
		Ökat antal vita blodkroppar
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Perineal skada ¹⁵
	Mindre vanliga	Upprepat kirurgiskt ingrepp
		Kontusion
		Urinläckage efter behandlingen
		Smärta vid behandlingen
		Utsöndring efter behandlingen
Fall		

Följande termer representerar en grupp relaterade händelser som snarare beskriver ett medicinskt tillstånd än en enstaka händelse.

¹ Urogenital infektion (urinvägsinfektion, orkit, epididymit, cystit).

² Anorektalt besvär (proktalgi, rektal tenesmus).

³ Rektalblödning (analblödning).

⁴ Levertoxicitet (alaninaminotransferas-stegring, aspartataminotransferas-stegring).

⁵ Ryggsmärta (diskbråck).

⁶ Dysuri (smärta i urinblåsan, muskelspasmer i urinblåsan, hypertont urinblåsa, uretral spasm, smärta i urinvägarna).

⁷ Urineringsstörningar (urinträngningar, pollakiuri, nykturi, minskat urinflöde, motstånd vid blåstömning).

⁸ Urininkontinens (trängningsinkontinens, inkontinens, ansträngningsinkontinens).

⁹ Perineal smärta (bäckensmärta).

¹⁰ Sexuell dysfunktion hos män (erektil dysfunktion, misslyckad ejakulation, dyspareuni, ejakulationsstörning, hypospermi, smärtsam ejakulation, retrograd ejakulation, sexuell dysfunktion, sänkt spermiamängd).

¹¹ Genital smärta (penil smärta, testikelsmärta, skrotumsmärta, icke-infektiv orkit, sädessträngsinflammation, genital kontusion).

¹² Prostatasmärta (prostatism, prostatiska störningar, prostatisk fibros).

¹³ Penil svullnad (balanopostit).

¹⁴ Onormal koagulering (förhöjd fibrin D-dimer, förlängd aPTT, ökad INR).

¹⁵ Perineal skada (hematom efter behandlingen, nekros, perineala hematom, bäckenhematom).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Erektill dysfunktion

I den europeiska fas III-studien upplevde 60 (30,5 procent) av patienterna i studiens TOOKAD-VTP-arm erektil dysfunktion medan 16 (8,1 procent) upplevde misslyckad ejakulation. 53 (26,9 procent) patienter upplevde erektil dysfunktion i över 6 månader, inräknat 34 (17,3 procent) patienter hos vilka den erektila dysfunktionen inte hade försvunnit i slutet av studien. När analysen begränsades till patienter som genomgick unilateral VTP upplevde 33 (16,8 procent) patienter erektil dysfunktion i över 6 månader, inräknat 17 (8,6 procent) patienter hos vilka den erektila dysfunktionen inte hade försvunnit i slutet av studien.

Urinretention

I den europeiska fas III-studien upplevde 30 (15,2 procent) patienter urinretention. Mediantiden till urinretentionens debut var 3 dagar (1–417). Mediandurationen var 10 dagar (1–344).

Urogenitala infektioner

De vanligaste biverkningarna är orkit, epididymit och urinvägsinfektioner inräknat cystit. I den europeiska fas III-studien upplevde 20 (10,2 procent) patienter i studiens TOOKAD-VTP-arm urogenitala infektioner. Hos 5 (2,5 procent) patienter ansågs infektionen vara allvarlig. Mediantiden till de urogenitala infektionernas debut var 22,5 dagar (4–360). Mediandurationen var 21 dagar (4–197).

Urininkontinens

I den europeiska fas III-studien upplevde 25 (12,7 procent) patienter urininkontinens (inräknat inkontinens, ansträngningsinkontinens och trängningsinkontinens). Mediantiden till urininkontinensens debut var 4 dagar (1–142). Hos 18 patienter försvann de negativa händelserna med en medianduration av 63,5 dagar (1–360), och för 7 patienter pågick den negativa händelsen ännu vid slutet av studien. Endast 1 (0,5 procent) patient hade en allvarlig (grad 3) urininkontinens. Inga av dessa patienter behövde opereras för inkontinens.

Perineal skada, perineal smärta och prostatit

Perineal skada och perineal smärta inträffade hos 46 (23,4 procent) patienter i den kontrollerade europeiska fas III-studien. I vissa fall krävdes smärtlindring för perineal smärta eller anorektalt besvär. En patient hade perineal smärta av grad 3 som startade 35 veckor efter VTP-behandlingen och pågick i omkring 35 veckor innan den försvann utan följd tillstånd.

Prostatit inträffade hos 7 (3,6 procent) patienter i den kontrollerade europeiska fas III-studien. En patient hade prostatit av grad 3 som ansågs vara allvarlig och startade 4 dagar efter VTP-behandlingen och pågick i 31 dagar innan den försvann utan följd tillstånd.

Uretrastenosis

Under den pivotala europeiska fas III-studien utvecklade 2 (1,0 procent) patienter måttlig eller allvarlig uretrastenosis 5 till 6 månader efter behandlingen. Detta krävde uretradilatation (se avsnitt 4.4).

Andra biverkningar i fas II-studierna av prostatacancer samt särskilt tillstånd

Extraprostatisk nekros

Två fall av kraftig extraprostatisk nekros inträffade till följd av felaktig laserkalibrering utan kliniska följd tillstånd. Ett fall av extern uretrafistel inträffade till följd av felaktig fiberplacering (se avsnitt 4.4).

Fototoxicitet

Ett fall av ischemisk optikusneuropati av grad 3 rapporterades 33 dagar efter VTP-behandlingen hos en patient som behandlats med 2 mg/kg TOOKAD. Denna försvann med en liten defekt i synfältet.

Prostataabscess

I studien som genomfördes i Latinamerika rapporterades en prostataabscess som sågs som allvarlig hos en patient som genomgått en unilateralt VTP-behandling. Denna försvann inom tre dagar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad klinisk information om överdosering med TOOKAD. Friska försökspersoner har exponerats för doser upp till 15 mg/kg padeliporfin dikalium (motsvarande 13,73 mg/kg padeliporfin) utan ljusaktivering och 23 patienter har behandlats med 6 mg/kg padeliporfin dikalium (motsvarande 5,49 mg/kg padeliporfin) utan signifikanta säkerhetsproblem.

Överkänslighet för solljus kan dock förlängas och försiktighetsåtgärder mot ljusexponering bör upprätthållas under ytterligare 24 timmar (se avsnitt 4.4).

Överdoser av laserljuset kan öka risken för oönskad extraprostatisk nekros (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sensibiliserande ämnen för strålning/fotodynamisk behandling, ATC-kod: L01XD07

Verkningsmekanism

Padeliporfin hålls kvar inom kärlsystemet. Efter att ha aktiverats med laserljus med en våglängd på 753 nm utlöser padeliporfin en kaskad av patofysiologiska händelser som leder till fokal nekros inom några dagar. Aktivering inom den belysta tumörvaskulaturen skapar syreradikaler ($\bullet\text{OH}$, O_2^{\bullet}) som orsakar lokal hypoxi och inducerar frisättningen av kväveoxidradikaler ($\bullet\text{NO}$). Detta orsakar en övergående arteriell kärlutvidgning med frisättning av vasokonstriktorn endotelin-1. Snabb konsumtion av $\bullet\text{NO}$ -radikalerna, genom syreradikalerna, leder till bildandet av reaktiva kvävevarianter (RNS = Reactive Nitrogen Species) (t.ex. peroxinitrit), parallellt med arteriell konstriktion. En nedsatt formbarhet tros dessutom förstärka erythrocytaggregationen och bildandet av blodproppar vid gränssnittet mellan tillförande artärer och tumörernas mikrocirkulation, vilket resulterar i tilltäppning av tumörvaskulaturen. Detta förstärks av RNS-inducerad endotelcellsapoptos och inledningen av självspridande tumörcellsnekros genom peroxidering av deras membran.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med lokaliserad prostatacancer som fick TOOKAD-VTP sågs nekros på magnetisk resonanstomografi (MR) dag 7. Det fanns ett samband mellan den totalt tillförda energin och storleken på den nekros som observerades dag 7. LDI motsvarar förhållandet mellan den samlade längden av belysta fiberspetsar (cm) och storleken (cc) på den målzon som ska behandlas. Målzonen motsvarar loben som innehåller de positiva biopsierna. Dess storlek mäts efter prostatans avgränsning med hjälp av behandlingsprogramvaran. I fas II-studier förknippades behandlingsförhållanden motsvarande ett $\text{LDI} \geq 1$ med en genomsnittlig nekros av målzonen under dag 7 på 89 procent \pm 20,75 för unilateralt behandling. Ett $\text{LDI} \geq 1$ verkade höra samman med en större mängd nekros under dag 7 på MR och en större andel patienter med negativ biopsi vid 6 månader än med ett $\text{LDI} < 1$ (se avsnitt 4.2).

Det fanns inget signifikant samband mellan prostatanekrosens procentandel under dag 7 på MR och sannolikheten för en negativ prostatabiopsi vid uppföljning.

Klinisk effekt och säkerhet

Fas III -studie (PCM301)

I den pivotala öppna fas III-studien (PCM301), som utfördes i 10 europeiska länder, randomiserades 413 patienter till TOOKAD-VTP-armen eller den aktiva övervakningsarmen (AS = Active Surveillance).

De huvudsakliga inklusionskriterierna var låg-riskprostatacancer med Gleason 3 + 3 prostatadenokarcinom som maximum, två till tre kärnor som var positiva för cancer och en maximal längd hos cancerkärnan på 5 mm i någon kärna (minst 3 mm för patienter med bara en positiv kärna), kliniskt stadium upp till T2a, PSA \leq 10 ng/ml, prostatastorlek som är minst lika med 25 cc och mindre än 70 cc.

De huvudsakliga exklusionskriterierna var all föregående eller aktuell behandling för prostatacancer, alla kirurgiska ingrepp för benign prostatahypertrofi, förväntad livslängd under 10 år, medicinska tillstånd som förhindrar användningen av narkos.

VTP-behandlingen bestod av 10 minuters intravenös injektion av 4 mg/kg TOOKAD följt av belysning under 22 minuter och 15 sekunder med 753 nm laserljus vid 200 J/cm fiber som tillfördes genom interstitiella optiska fibrer som fördes in transperinealt i prostatakörteln. Vid unilateral sjukdom tillämpades fokal behandling av en enda lob. Vid bilateral sjukdom (upptäckt vid intaget eller vid uppföljningen) tillämpades bilateral behandling, antingen simultant eller i följd. Förnyad behandling tilläts av lobar som befanns vara positiva för cancer vid uppföljningen efter 12-månader.

AS innefattade absoluta PSA-mätningar och prostatabiopsi med hjälp av ultraljud vid 12 och 24 månader.

Studien hade två co-primära effektmått för TOOKAD-VTP i jämförelse med AS:

- A: Frekvensen av avsaknad definitiv cancer baserat på histologi vid 24 månader,
- B: Skillnaden i andel misslyckade behandlingar i samband med observerad sjukdomsutveckling från prostatacancer av låg till måttlig eller högre risk. Prostatacancer av måttlig/högre risk definierades som något av följande: > 3 kärnor som är definitivt positiva för cancer; Gleason primär- eller sekundärmönster \geq 4; minst 1 cancerkärna i längden > 5 mm; PSA > 10 ng/ml i 3 mätningar i följd; T3 prostatacancer; metastas; prostatacancer-relaterat dödsfall.

Samtliga patienter hade Gleason-värden \leq 3 + 3 vid utgångsvärdet.

I varje tabell visas dessutom resultaten av patienter som uppfyller indikationskriterierna (patienter med unilateral lokaliserad prostatacancer av lågrisktyp undantaget dem med mycket låg risk)

Tabell 2 visar egenskaper vid utgångsvärdet per arm.

Tabell 2: PCM301 – Egenskaper vid utgångsvärdet per arm för ITT-populationen (Intention-To-Treat, avsikt-att-behandla) och patienter som uppfyller indikationskriterierna

Egenskap	ITT-population		Patienter som uppfyller indikationskriterier	
	TOOKAD-VTP-arm N = 206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP-arm N = 80	AS-arm N = 78
Ålder (år)				
Medelvärde (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Intervall: min, max	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Patienter > 75 år gamla, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Unilateral sjukdom, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Bilateral sjukdom, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Ej relevant	Ej relevant
Kliniska stadier				
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)
Totalt antal positiva kärnor				
Medelvärde (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Intervall: min, max	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Uppskattad prostatastorlek (cc)				
Medelvärde (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Intervall: min, max	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Medelvärde (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Intervall: min, max	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Av de 206 försökspersoner som randomiserades till TOOKAD-VTP var det 10 som inte behandlades av olika skäl, däribland studieavbrott, uppfyllelse av exklusionskriterier, icke-följsamhet och andra medicinska händelser.

I tabell 3 beskrivs de ko-primära effektmåten i hela prostatakörteln och i den behandlade loben (ITT-population och patienter som uppfyller indikationskriterierna).

Tabell 3: PCM301 – Ko-primära effektmått – Hela prostatakörteln och behandlad(e) lob(er)* – ITT-population och patienter som uppfyller indikationskriterierna

Antal försökspersoner med	ITT-population		Patienter som uppfyller indikationskriterier	
	TOOKAD-VTP-arm N = 206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP-arm N = 80	AS-arm N = 78
A: Frekvens av avsaknad definitiv cancer baserat på histologi vid 24 månader				
Negativ biopsi, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^c	8 (10,3) ^c
Negativ biopsi i den behandlade loben*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Inget biopsiresultat, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Försökspersoner som fick radikal behandling som ledde till avsaknad av biopsi, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Andra skäl ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Positiv biopsi, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Positiv biopsi i den behandlade loben*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Risikkvot (95-procentigt KI) = 3,62 (2,50 ; 5,26) ; p-värde < 0,001				
^b Risikkvot (95-procentigt KI) = 3,24 (2,41 ; 4,36) ; p-värde < 0,001				
^c Av de 60 patienter som fick radikal behandling fick 5 patienter en månad 24-biopsi				
^d Exempel: studieavbrott, medicinskt skäl, vägran från försökspersonen				
^e Risikkvot (95-procentigt KI) = 4,39 (2,18 ; 8,83) ; p-värde < 0,001				
^f Risikkvot (95-procentigt KI) = 4,61 (2,60 ; 8,16) ; p-värde < 0,001				
B: Skillnad i andel misslyckade behandlingar i samband med observerad sjukdomsutveckling				
Antal försökspersoner med progression vid månad 24, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progression till Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Antal försökspersoner med progression i den behandlade loben* vid månad 24, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Justerad risikkvot (95-procentigt KI) = 0,34 (0,24 ; 0,46) ; p-värde ≤ 0,001				
^h Justerad risikkvot (95-procentigt KI) = 0,31 (0,20 ; 0,50) ; p-värde ≤ 0,001				
ⁱ Justerad risikkvot (95-procentigt KI) = 0,17 (0,12 ; 0,27) ; p-värde ≤ 0,001				
^j Justerad risikkvot (95-procentigt KI) = 0,11 (0,05 ; 0,25) ; p-värde ≤ 0,001				

* Den eller de behandlade loberna i AS-armen definierades som loben/loberna med sjukdom vid utgångsvärdet.

Ett sekundärt mål var att bestämma skillnaden mellan de två armarna vad gäller frekvens av efterföljande radikal behandling för prostatacancer. Av 58 patienter med progression i TOOKAD-VTP-armen genomgick bara 11 radikal behandling, medan 18 patienter genomgick en andra VTP-behandling och 29 inte fick någon ytterligare behandling vid slutet av studien. Av 121 patienter med progression i AS-armen genomgick 54 radikal behandling, medan 67 inte fick någon aktiv behandling vid slutet av studien. Patienterna i AS-armen erbjöds ingen efterföljande VTP. Vid bedömning av övergripande tolerabilitet vid månad 24 räknades även efterrekryterade patienter som genomgick en radikal behandling in i poängsättningen av prostatasytom och erektil funktion.

Tabell 4: PCM301 – Antal försökspersoner med radikal behandling vid 24 månader – ITT-population och patienter som uppfyller indikationskriterierna

Egenskap	ITT-population		Patienter som uppfyller indikationskriterier	
	TOOKAD-VTP-arm N = 206	AS-arm N = 207	TOOKAD-VTP-arm N = 80	AS-arm N = 78
Antal försökspersoner som inledde radikal behandling, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Antal försökspersoner som inledde radikal behandling efter progression, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Effekt på urinvägsmorbiditet (IPSS) och erektil funktion (IIEF) efter TOOKAD-VTP

I PCM301-studien visade IPSS (International Prostate Symptoms Score) en måttlig ökning 7 dagar efter VTP-behandlingen, i både ITT-populationen och hos patienter som uppfyller indikationskriterierna, vilket framgår av tabell 5. Dessa resultat förbättrades vid månad 3 och var tillbaka till utgångsvärdena vid månad 6, med ytterligare förbättring fram till månad 24. I den aktiva övervakningsarmen försämrades IPSS-värdet något med tiden fram till månad 24.

Tabell 5: PCM301 – Effekt på urinvägsmorbiditet (IPSS) – ITT-population och patienter som uppfyller indikationskriterierna

	ITT-population				Patienter som uppfyller indikationskriterier			
	TOOKAD-VTP-arm		AS-arm		TOOKAD-VTP-arm		AS-arm	
	n	Genomsnittligt värde	n	Genomsnittligt värde	n	Genomsnittligt värde	n	Genomsnittligt värde
Utgångsvärde	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Dag 7	180	14,8 (8,64)	Ej relevant		72	14,2 (8,89)	Ej relevant	
Månad 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Månad 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Månad 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Månad 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*I värdena vid månad 24 ingår patienter som genomgick radikal behandling

I VTP-armen av PCM301-studien uppvisade erektila funktionsvärden i det 15 frågor långa formuläret IIEF-15 (International Index of Erectile Function) en tydlig nedgång 7 dagar efter VTP-behandlingen, följt av en senare förbättring de följande månaderna fram till månad 24, i ITT-populationen och patienter som uppfyller indikationskriterierna, vilket framgår av tabell 6.

Tabell 6: PCM301 – Effekt på erektil funktion (IIEF) – ITT-population och patienter som uppfyller indikationskriterierna

	ITT-population				Patienter som uppfyller indikationskriterier			
	TOOKAD-VTP-arm		AS-arm		TOOKAD-VTP-arm		AS-arm	
	n	Genomsnittligt värde	n	Genomsnittligt värde	n	Genomsnittligt värde	n	Genomsnittligt värde
Utgångsvärde	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Dag 7	165	11,5 (10,96)	Ej relevant		68	10,1 (10,82)	Ej relevant	
Månad 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Månad 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Månad 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Månad 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*I värdena vid månad 24 ingår patienter som genomgick radikal behandling

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos TOOKAD studerades hos 42 friska män (utan fotoaktivering) och hos 70 patienter med lokaliserad prostatacancer (efter fotoaktivering).

Distribution

Hos friska män varierade den genomsnittliga distributionsvolymen mellan 0,064–0,279 l/kg för doseringar från 1,25 till 15 mg/kg padeliporfin dikalium, vilket visar på en distribution till extracellulärvätskan. En liknande genomsnittlig distributionsvolym sågs hos patienter med lokaliserad prostatacancer som behandlades med 2 och 4 mg/kg padeliporfin dikalium (0,09-0,10 l/kg). Padeliporfin di-kalium har en hög bindning till humana plasmaproteiner (99 procent).

Enligt *in vitro*-studier är det osannolikt att TOOKAD är ett substrat av leverupptagstransportörerna OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 eller BSEP.

Metabolism

Minimal metabolism av padeliporfin observerades i *in vitro*-metabolismstudier i humana levermikrosomer och S9-fraktioner. Inga metaboliter av padeliporfin observerades i dessa studier.

Inga studier har utförts *in vitro* eller *in vivo* med radiomärkt padeliporfin. Möjligheten av en viss *in vivo*-metabolism av padeliporfin kan därför inte helt uteslutas.

In vitro-studier visar att det är osannolikt att TOOKAD är en hämmare av CYP450-enzymen.

In vitro-studier visar att TOOKAD inte hämmar P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP och BSEP, men att det kan hämma både OATP1B1- och OATP1B3-transportörer (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Clearance av padeliporfin dikalium hos friska män som behandlas från 1,25 mg/kg upp till 15 mg/kg padeliporfin dikalium varierade från 0,0245 till 0,088 l/h/kg. Baserat på popPK-analys är den beräknade halveringstiden 1,19 h ± 0,08 vid 4 mg/kg padeliporfin dikalium. Ett liknande clearanceintervall sågs hos patienter med lokaliserad prostatacancer som behandlades med 4 mg/kg och 2 mg/kg padeliporfin dikalium (0,04–0,06 l/h/kg). Den urinära utsöndringen av padeliporfin hos friska försökspersoner var mycket låg (< 0,2 procent av dosen). Med tanke på molekylvikten och den mycket låga urinära utsöndringen av molekylen är eliminering i avföring den troligaste elimineringsvägen hos människa.

Äldre population

Mycket få patienter över 75 år registrerades i studier där farmakokinetiska mätningar utfördes, och det är därför inte känt om dessa äldre patienter skiljer sig från patienter under 75 år (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Linjäritet/icke-linjäritet

Hos friska män visade sig C_{max} vara linjärt från 1,25 mg/kg till 15 mg/kg padeliporfin dikalium, vilket täcker behandlingsintervallet.

Effekter av kovariater på farmakokinetiska egenskaper

Effekterna av ålder, vikt och ras undersöktes på friska frivilliga och patienter.

Enligt resultaten av population-PK-studien är det osannolikt att ålder, ras, hälsotillstånd och markörer för hepatisk funktion har en betydande och biologiskt signifikant påverkan på farmakokinetiken av TOOKAD.

Patienternas kroppsvikt (intervallet 60-120 kg) innebar en mindre påverkan på de farmakokinetiska parametrarna för TOOKAD för doser upp till 5 mg/kg padeliporfin dikalium.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi eller upprepad dostoxicitet avslöjar inga särskilda risker för människa.

In vitro-genotoxicitetstester fastställde att padeliporfin har en svag potential för att inducera klastogenicitet vid belysning med ultraviolett ljus (UV); detta stämmer med verkningsmekanismen (bildning av reaktiva syrevarianter).

Padeliporfin visades vara cytotoxiskt i närvaro av UVA-bestrålning (*in vitro*) och ansågs vara fototoxiskt på marsvin (*in vivo*).

Inga studier av karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet har utförts med padeliporfin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom dem som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år

Efter beredning

Kemisk och fysisk stabilitet av TOOKAD efter beredning med 5-procentig glukoslösning, i injektionsflaskan, har påvisats under 8 timmar vid 15 °C–25 °C och vid 5 °C ± 3 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen för att skydda den mot ljus.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

TOOKAD 183 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Bärnstensfärgad typ I-injektionsflaska av glas, förseglad med en gummipropp, tillsluten med en aluminiumförsegling och täckt med ett blått snäpplock av plast, innehållande 183 mg padeliporfin.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

TOOKAD 366 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Bärnstensfärgad typ I-injektionsflaska av glas, förseglad med en gummipropp, tillsluten med en aluminiumförsegling och täckt med ett vitt snäpplock av plast, innehållande 366 mg padeliporfin.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska förberedas under dämpad belysning.

TOOKAD förbereds genom att pulvret till injektionsvätska, lösning bereds med:

- 20 ml 5-procentig glukoslösning för TOOKAD 183 mg,
- 40 ml 5-procentig glukoslösning för TOOKAD 366 mg.

Injektionsflaskan ska därefter snurras försiktigt under 2 minuter. Varje ml resulterande lösning kommer att innehålla 9,15 mg padeliporfin. Injektionsflaskan ska vila upprätt i 3 minuter utan att skakas eller förflyttas. På grund av de fotosensibiliserande egenskaperna av TOOKAD ska injektionsflaskans innehåll sedan överföras i en opak spruta som ska hållas upprätt i 3 minuter för att säkerställa att allt skum försvinner. Ett injektionsfilter på 0,22 µm och en opak slang ska användas när läkemedlet tillförs till patienten. Standardmässig hantering av sprutor ska följas.

Den beredda lösningen är mörk. Om den inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens eget ansvar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan TOOKAD lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och utformning, inklusive kommunikationsmedier, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Utbildningsprogrammet avser att öka medvetenheten och tillhandahålla information om tecknen och symtomen på vissa viktiga identifierade risker med padeliporfin, inklusive fotosensitivitet, liksom

information om de befintliga behandlingsmetoderna (inräknat VTP med TOOKAD) för behandling av typen av prostatacancer, potentiella fördelar, risker och osäkerhetsfaktorer med VTP med TOOKAD.

I varje medlemsstat där TOOKAD marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas ordinera och använda TOOKAD har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Patientens informationsguide
- Läkarguiden

Patientens informationsguide om TOOKAD ska innehålla följande huvuddrag:

- Information om de befintliga behandlingsmetoderna (inräknat VTP med TOOKAD) för behandling av typen av prostatacancer
- Information om potentiella fördelar, risker och osäkerhetsfaktorer med VTP med TOOKAD, inräknat osäkerhetsfaktorer kring den långsiktiga nyttan med TOOKAD; osäkerhetsfaktorer kring den långsiktiga säkerheten av TOOKAD och effekt/säkerhet av alla ytterligare nödvändiga behandlingar såsom radikal prostatektomi
- Information om läkemedelsbiverkningar och sannolikheten att få dem, inräknat erektil dysfunktion, urininkontinens, urinretention/uretrastriktur och fotosensitivitet, och att det är viktigt att följa reglerna om att skydda sig själv mot solljus efter behandlingen under 48 timmar.

Läkarguiden om TOOKAD ska innehålla följande huvuddrag:

- Metoderna (inräknat VTP med TOOKAD) för att behandla prostatacancer och potentiella fördelar, risker och osäkerhetsfaktorer med VTP med TOOKAD:
 - Upplysning om att det finns begränsad information bortom två år efter TOOKAD - VTP-behandlingen och att det för tillfället följaktligen saknas data om långsiktig effekt och säkerhet av TOOKAD-VTP
 - Information om effekten/säkerheten av alla efterföljande nödvändiga behandlingar, såsom radikal prostatektomi, saknas för närvarande
- Förklaring av vad VTP-behandlingen innebär, såsom att reglerna måste följas för att skydda patienten mot solljus efter behandlingen under 48 timmar, på grund av den fotosensibiliserande effekten av TOOKAD, och att patienten ska föras med en kopia av bipacksedeln till TOOKAD före VTP-behandlingen
- Förklaring av vilka biverkningar patienten kan förvänta sig och sannolikheten att han får dem
- Förklaring av behandlingen liksom relevanta effekt- och säkerhetsresultat av TOOKAD med enkla diagram som ingår i patientens informationsguide.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att närmare undersöka långsiktig effekt av TOOKAD och dess påverkan på sjukdomsprogression inräknat potentiell påverkan på effekten av efterföljande radikal behandling hos patienter med prostatacancer av lågrisktyp samt vidare karakterisera den långsiktiga säkerheten av TOOKAD ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in resultaten av en randomiserad fas 3-studie på patienter med lokaliserad prostatacancer jämfört med aktiv övervakning (7-årig uppföljningsstudie inklusive en djupgående biopsistudie) (PCM301 FU5).	Inlämning av slutgiltiga studieresultat: 2020-12-31.
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att närmare undersöka långsiktig effekt av TOOKAD och dess påverkan på sjukdomsprogression, inräknat potentiell påverkan på effekten av efterföljande radikal behandling hos patienter med prostatacancer av lågrisktyp (undantaget mycket låg risk) samt vidare karakterisera den långsiktiga säkerheten av TOOKAD,	Inlämning av slutgiltiga studieresultat: 2025-12-31.

Beskrivning	Förfalldatum
ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av en långsiktig observationell kohortstudie av patienter med unilateral lokaliserad prostatacancer av lågrisktyp som behandlas med TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401).	

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TOOKAD 183 mg pulver till injektionsvätska, lösning
padeliporfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 183 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).
1 ml beredd lösning innehåller 9,15 mg padeliporfin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: Mannitol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1228/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIKA IDENTITETSBETECKNINGAR – UPPGIFTER SOM ÄR LÄSBARA FÖR MÄNNISKOR

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TOOKAD 183 mg pulver till injektionsvätska, lösning
padeliporfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 183 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).
1 ml beredd lösning innehåller 9,15 mg padeliporfin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: Mannitol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1228/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TOOKAD 366 mg pulver till injektionsvätska, lösning
padeliporfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 366 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).
1 ml beredd lösning innehåller 9,15 mg padeliporfin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: Mannitol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1228/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIKA IDENTITETSBETECKNINGAR – UPPGIFTER SOM ÄR LÄSBARA FÖR MÄNNISKOR

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TOOKAD 366 mg pulver till injektionsvätska, lösning
padeliporfin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 366 mg padeliporfin (som dikaliumsalt).
1 ml beredd lösning innehåller 9,15 mg padeliporfin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: Mannitol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1228/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

TOOKAD 183 mg pulver till injektionsvätska, lösning TOOKAD 366 mg pulver till injektionsvätska, lösning padeliporfin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TOOKAD är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan TOOKAD används
3. Hur TOOKAD används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TOOKAD ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TOOKAD är och vad det används för

TOOKAD är ett läkemedel som innehåller padeliporfin (som kaliumsalt). Det används för att behandla vuxna män med lokaliserad prostatacancer av lågrisktyp i en enda lob, med hjälp av en teknik som kallas VTP ("Vascular-Targeted Photodynamic therapy"). Behandlingen utförs under narkos (med läkemedel som gör att du sover för att förhindra smärta och besvär).

Ihåliga nålar används för att föra in fibrerna på rätt plats i prostatan. Efter tillförseln måste TOOKAD aktiveras med hjälp av laserljus som skickas längs en fiber som riktar ljuset mot canceren. Det aktiverade läkemedlet dödar sedan cancercellerna.

2. Vad du behöver veta innan TOOKAD används

TOOKAD får inte användas

- om du är allergisk mot padeliporfin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har genomgått en behandling av benign prostatahypertrofi, inräknat transuretral resektion av prostatan (TURP),
- om du får eller har tidigare fått någon behandling för prostatacancer,
- om du har diagnostiserats med ett leverproblem som kallas kolestas,
- om du har en exacerbation (attack) av rektal inflammatorisk tarmsjukdom,
- om du inte kan få narkos eller genomgå ingrepp.

Varningar och försiktighet

TOOKAD får endast användas av personal som utbildats i VTP-behandlingen.

Tala med läkare eller sjuksköterska

- om du känner irritation i huden, synproblem eller ögonirritation efter VTP-behandlingen,
- om du upplever svårigheter att få eller bibehålla erektion,
- om du känner onormal smärta efter VTP-behandlingen,
- om du tidigare haft en förträngning av urinröret eller problem med urinflödet,
- om du upplever ofrivilliga urinavgångar efter VTP-behandlingen,
- om du har haft en aktiv inflammatorisk tarmsjukdom eller något tillstånd som kan öka risken för att en onormal förbindelse uppstår mellan ändtarmen och urinröret (rekto-uretral fistel),
- om du har onormal koagulering av blodet,
- om du har nedsatt njurfunktion eller om du håller en kaliumbegränsad kost.

Informationen bortom två år efter VTP-behandlingen är än så länge begränsad och därför finns det för tillfället inga data som kan säga om nyttan av TOOKAD-VTP är långvarig.

Om du behöver ytterligare behandling: det finns för tillfället begränsad information om huruvida TOOKAD-VTP påverkar effekt och säkerhet av andra behandlingar (såsom kirurgi för att avlägsna prostatan eller radioterapi).

Fotosensitivitet (ljuskänslighet)

Starkt ljus kan leda till hudreaktioner och ögonbesvär (fototoxicitet) under tiden som TOOKAD är i blodomloppet.

Under de första 48 timmarna efter behandlingen ska du undvika att utsätta dig för direkt solljus (också genom fönster) och för alla starka ljuskällor, både inomhus och utomhus. I detta ingår solarier, ljusstarka datorskärmar (se försiktighetsåtgärderna nedan), samt undersökningslampor i medicinsk utrustning.

Solskyddskrämer skyddar dig inte mot den typ av ljus (nära infrarött ljus) som kan ge problem efter behandlingen.

Du måste tala om för läkare eller sjuksköterska om du känner av hud- eller ögonbesvär medan du är på sjukhuset, så att ljusnivån kan sänkas och så att du kan skyddas extra noga mot artificiellt och naturligt ljus.

De första 12 timmarna efter VTP-behandlingen

Efter behandlingen ska du bära ögonskydd och hållas under medicinsk övervakning i minst 6 timmar i ett rum med sänkt belysning.

Din läkare kommer att avgöra om du kan lämna sjukhuset på kvällen för behandlingen. Du kan behöva stanna över natten om du inte har återhämtat dig fullständigt från narkosen och beroende på ditt tillstånd.

Du måste fortsätta att vistas i reducerade ljusförhållanden, utan att utsätta din hud och dina ögon för dagsljus. Använd endast glödlampor med en högsta styrka på 60 watt (för traditionella glödlampor) eller 6 watt (för lysdioder), eller 12 watt (för lågenergilysrör). Du kan se på tv från ett avstånd på 2 meter och du kan, från 6 timmar efter behandlingen, använda elektroniska apparater såsom smartmobiler, datorplattor och datorer. Om du behöver gå ut under dagen måste du bära skyddskläder och ögonskydd med hög skyddsfaktor för att skärma av huden och ögonen.

12–48 timmar efter VTP-behandlingen

Du kan gå ut under dagtid, men bara där det är skuggigt eller när det är molnigt. Du ska bära mörka kläder och se till att skydda dina händer och ansiktet mot solen.

När 48 timmar har gått efter behandlingen kan du återgå till dina vanliga aktiviteter och åter utsätta dig för direkt solljus.

Inga patienter med ljuskänsliga sjukdomar såsom porfyri, känd känslighet för solljus eller känd fotosensitiv dermatit har fått TOOKAD i kliniska studier. Den kortvariga verkan av TOOKAD innebär

dock att risken för förhöjd fototoxicitet förväntas vara låg om du strikt följer försiktighetsåtgärderna mot ljusexponering.

Det kan finnas ytterligare en risk för ögonrelaterad fotosensitivitet hos patienter som har fått intraokulär anti-VEGF-behandling (läkemedel som används för att förhindra tillväxten av nya blodkärl). Om du tidigare fått VEGF-behandling ska du vara särskilt noga med att skydda dina ögon mot ljus under 48 timmar efter TOOKAD-injektionen. Samtidig användning av systemiska VEGF-hämmare rekommenderas inte med TOOKAD.

Se även under ”Andra läkemedel och TOOKAD” för fotosensibiliserande läkemedel (läkemedel som gör huden känsligare för solljus).

Svårigheter att få eller bibehålla erektion

Vissa svårigheter att få eller bibehålla erektion är möjliga strax efter behandlingen och kan pågå i över 6 månader.

Risk för skada intill prostatakörteln

Eftersom de fibrer som överför ljuset måste föras in på ett sådant sätt att hela loben av prostatakörteln exponeras är det möjligt att viss skada kan uppstå på strukturer utanför prostatan. Normalt rör sig detta bara om fett runt omkring prostatan och har ingen betydelse, men närliggande organ såsom urinblåsan och ändtarmen kan potentiellt drabbas. Detta kan oftast undvikas genom noggrann planering, men skulle det hända finns det risk för att en onormal förbindelse uppstår mellan ändtarmen och blåsan eller huden. Detta är mycket sällsynt.

Problem förknippade med urinröret

Om du tidigare haft en förträngning av urinröret (uretra) eller problem med urinflödet, kan behandlingen öka risken för nedsatt urinflöde och urinretention.

Urininkontinens

Kortvarig urininkontinens har setts. Det kan vara en följd av en urinvägsinfektion eller av att urinröret har irriterats under behandlingen. Tillståndet förbättras av sig självt eller genom att infektionen behandlas.

Aktiv inflammatorisk tarmsjukdom

Om du har haft en aktiv inflammatorisk tarmsjukdom eller något tillstånd som kan öka risken för att en onormal förbindelse uppstår mellan ändtarmen och urinröret (rektouretral fistel) ska behandlingen bara ges efter noggrant övervägande,

Onormal koagulering (blodets förmåga att levra sig)

Patienter med onormal koagulering kan blöda kraftigt genom inläggningen av de nålar som behövs för att placera fibrerna som leder laserljuset. Detta kan också orsaka blåmärken, blod i urinen och/eller lokal smärta. Onormal koagulering förväntas inte påverka hur väl behandlingen fungerar; däremot rekommenderas det att läkemedel som påverkar koaguleringen sätts ut före och under perioden direkt efter VTP-behandlingen.

Se även under ”Andra läkemedel och TOOKAD” för effekterna av antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel.

Patienter som får kontrollerad kaliumkost

Detta läkemedel innehåller kalium. Dosen av TOOKAD innehåller i allmänhet mindre än 1 mmol (39 mg) kalium, dvs. den är i stort sett ”kaliumfri”. Patienter som väger över 115 kg kommer dock att få mer än 1 mmol kalium. Detta bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som får en kontrollerad kaliumkost där ökningen av blodets kaliumkoncentration skulle ses som skadlig.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och TOOKAD

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel. Vissa läkemedel (i synnerhet alla fotosensibiliserande läkemedel eller läkemedel som påverkar blodets förmåga att levra sig) kan samverka med TOOKAD och bör sättas ut innan TOOKAD används. Du kan också bli ombedd att inte ta vissa läkemedel under flera dagar efter VTP-behandlingen. Läkaren kommer också att rekommendera vilka läkemedel som kan bytas ut när så är nödvändigt och när dessa läkemedel kan återupptas efter VTP-behandlingen.

Följande läkemedelstyper kan vara de som din läkare kommer att be dig att tillfälligt sluta ta:

Läkemedel med en potentiellt fotosensibiliserande effekt:

- Vissa antibiotika som används för infektionsbehandling (tetracykliner, sulfonamider, kinoloner).
- Vissa läkemedel som används för behandling av psykiska sjukdomar (fenotiaziner).
- Vissa läkemedel som används vid typ II-diabetes (hypoglykemiska sulfonamider).
- Vissa läkemedel som används för högt blodtryck, ödem, hjärtsvikt eller njursvikt (tiaziddiuretika).
- Ett läkemedel som används för behandling av svampinfektioner (griseofulvin).
- Ett läkemedel som används för behandling av hjärtrytmrubbningar (amiodaron).

Dessa läkemedel bör sättas ut senast 10 dagar före behandlingen med TOOKAD, och inte tas under minst 3 dagar efter behandlingen, eller ersätts med andra behandlingar utan fotosensibiliserande egenskaper. Om det inte är möjligt att sätta ut ett fotosensibiliserande läkemedel (t.ex. amiodaron) kan ökad känslighet uppstå, och du kan behöva skydda dig mot direkt ljusexponering under en längre tid.

Antikoagulantia (läkemedel som hindrar blodet från att koagulera)

Dessa läkemedel (t.ex. acenokumarol, warfarin) bör sättas ut senast 10 dagar före VTP-behandlingen med TOOKAD.

Trombocytageragationshämmande medel (läkemedel som minskar blodplättarnas aggregation (klibbighet) och minskar blodets förmåga att levra sig)

Dessa läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra) bör sättas ut senast 10 dagar före VTP-behandlingen med TOOKAD och återupptas minst 3 dagar efter behandlingen.

Andra läkemedel som kan samverka med TOOKAD

Användningen av läkemedel såsom repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glyburid ska undvikas på dagen då TOOKAD ges och under minst 24 timmar efteråt.

Preventivmedel

Under 90 dagar efter VTP-behandlingen bör du, din partner eller båda använda en säker preventivmetod för att förhindra att din partner blir gravid. Rådfråga läkare om vilka preventivmetoder ni kan använda och hur länge de bör användas. Om din partner blir gravid inom tre månader efter din behandling måste du genast tala om detta för din läkare.

Graviditet och amning

TOOKAD är inte indicerat för behandling av kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner

TOOKAD har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Men eftersom narkos ingår i behandlingen bör du inte utföra komplicerade uppgifter såsom att framföra fordon och använda maskiner förrän 24 timmar efter att ett narkosmedel använts.

3. Hur TOOKAD används

TOOKAD får endast användas på sjukhus. Det får endast användas av personal som utbildats i VTP-behandlingen.

Dos

Den rekommenderade dosen av TOOKAD är en enstaka dos på 3,66 mg per kg kroppsvikt, injicerat i en ven. Injektionen varar i 10 minuter.

För mer information för hälso- och sjukvårdspersonal om beredning av TOOKAD före injektionen, se ”Beredning av TOOKAD pulver till injektionsvätska, lösning”.

Endast den lob där cancer finns kommer att behandlas. Ytterligare VTP-behandlingar av prostatan rekommenderas inte.

VTP-behandlingen

Dagen före och i början av VTP-behandlingen utförs en rektal förberedelse för att rengöra ändtarmen. Din läkare kan komma att skriva ut antibiotika för att förebygga infektioner och alfablockerare (läkemedel som ges för att förebygga svårigheter att urinera). Du kommer först att få narkos som gör att du somnar före VTP-behandlingen. Fibrer för att överföra laserljuset förs in i prostatakörteln med hjälp av ihåliga nålar. TOOKAD aktiveras omedelbart efter injektionen när ljus riktas genom fibrerna från ett anslutet laserinstrument.

Om du har några frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Inläggning av nålar i prostatakörteln och inläggning av en urinkateter för behandlingen kan också vara förknippat med ytterligare biverkningar.

Möjliga biverkningar kan inträffa vid TOOKAD och VTP-behandlingen.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av dessa biverkningar:

- Urinretention (oförmåga att urinera). Under dagarna efter VTP-behandlingen kan vissa patienter finna det svårt (svag stråle till följd av förträngning av urinröret) eller omöjligt att urinera. Detta kan göra att en kateter måste läggas in i din urinblåsa genom penis, som får sitta på plats under några dagar eller veckor för att tömma blåsan på urin.
- Feber, smärta och svullnad i området för ingreppet kan uppstå efter behandlingen. Detta kan vara tecken på en infektion i urinvägarna, prostatan eller genitalierna. Om så sker ska du kontakta din läkare eftersom du kan behöva genomgå ytterligare blod- eller urinanalyser och antibiotikabehandling. Dessa infektioner är vanligtvis lätta att behandla.

Utöver de tidigare nämnda biverkningarna kan andra biverkningar inträffa.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Problem med eller smärta vid urinering (inräknat smärta eller besvär vid urinering, smärta i urinblåsan, plötsligt eller tätare behov att urinera eller nattligt urineringsbehov; urinläckage),
- sexuella problem (inräknat svårigheter att få eller bibehålla erektion, misslyckad ejakulation (utlösning), förlorad sexualdrift eller smärta vid samlag),
- blod i urinen (hematuri),
- skada i mellangården, inräknat blåmärken i huden, blåmärken nära intill där nålarna fördes in i prostatan, smärta och ömhet,
- genital smärta och besvär (inflammation i testiklarna eller bitestiklarna, smärta till följd av inflammation eller fibros i prostatan).

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

- Anorektalt besvär (besvär nära intill anus och precis inuti anus), hemorrojder, proktalgi (smärta i analområdet),
- tarmproblem (inräknat diarré eller läckage),
- allmän och muskuloskeletal smärta (muskel-/skelettsmärta, smärta i yttre delarna av armar och ben, ryggsmärta eller blödning i lederna),
- hematospermi (närvaro av blod i utlösningen),
- högt blodtryck,
- ökade lipider i blodet, ökat laktatdehydrogenas, förhöjda halter av vita blodkroppar, förhöjt kreatinfosfokinas, sänkt kalium, förhöjt prostataspecifikt antigen (PSA),
- hudreaktion, erytem (rodnad), hudutslag, torrhet, klåda, depigmentering,
- onormala blodprov som har samband med koaguleringen,
- besvär i bukområdet,
- utmattning (trötthet).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 100 personer):

- Yrsel, fall,
- huvudvärk,
- sensorisk störning, formikation (myrkrypningar på eller under huden),
- ögonirritation, fotofobi (ljusintolerans),
- ansträngningsdyspné (kraftig andfåddhet under eller efter motion),
- humörstörning,
- viktninskning.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TOOKAD ska förvaras

Du kommer inte att behöva förvara detta läkemedel. Läkemedlet förvaras under överinseende av specialisten.

Följande uppgifter är endast avsedda för specialistpersonal.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på den yttre etiketten efter ”Utg.dat.” respektive ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är padeliporfin.
Varje injektionsflaska TOOKAD 183 mg innehåller 183 mg padeliporfin (som kaliumsalt).
Varje injektionsflaska TOOKAD 366 mg innehåller 366 mg padeliporfin (som kaliumsalt).

En ml beredd lösning innehåller 9,15 mg padeliporfin.

- Det andra innehållsämnet är mannitol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TOOKAD är ett mörkt pulver.

Varje kartong med TOOKAD 183 mg pulver till injektionsvätska, lösning innehåller en bärnstensfärgad injektionsflaska av glas med ett blått lock.

Varje kartong med TOOKAD 366 mg pulver till injektionsvätska, lösning innehåller en bärnstensfärgad injektionsflaska av glas med ett vitt lock.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning av TOOKAD pulver till injektionsvätska, lösning

Lösningen måste beredas under dämpad belysning på grund av läkemedlets fotosensibiliserande egenskaper.

1. Bered lösningen genom att tillsätta:
 - för TOOKAD 183 mg: **20 ml** av en 5-procentig glukoslösning i injektionsflaskan som innehåller pulvret;
 - för TOOKAD 366 mg: **40 ml** av en 5-procentig glukoslösning i injektionsflaskan som innehåller pulvret.
2. Snurra injektionsflaskan försiktigt i 2 minuter. Den slutgiltiga lösningens koncentration är 9,15 mg/ml.
3. Låt injektionsflaskan vila upprätt i 3 minuter utan att skaka eller förflytta den.
4. Överför injektionsflaskans innehåll i en opak spruta.
5. Låt den opaka sprutan vila upprätt i 3 minuter för att säkerställa att allt skum försvinner.
6. Placera ett injektionsfilter på 0,22 µm på sprutan.
7. Anslut en opak slang till filtret.

Den beredda lösningen för infusionen är mörk.

Belysning för fotoaktivering av TOOKAD

TOOKAD aktiveras lokalt omedelbart efter injektionen med hjälp av laserljus vid 753 nm. Ljuset tillförs via interstitiella optiska fibrer från ett laserinstrument med styrkan 150 mW/cm fiber, vilket ger en energi på 200 J/cm under 22 minuter och 15 sekunder.

Planeringen av den optiska fiberns placering ska göras i början av behandlingen med hjälp av behandlingsprogramvaran. Under behandlingen väljs och placeras de optiska fibrerna transperinealt i prostatakörteln med hjälp av ultraljud för att uppnå ett LDI (Light Density Index) ≥ 1 i målvävnaden.

Förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen för att skydda den mot ljus.

Efter beredning med en 5-procentig glukoslösning i injektionsflaskan har kemisk och fysisk stabilitet av TOOKAD påvisats under 8 timmar vid 15 °C–25 °C och vid 5 °C \pm 3 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden före användning.