

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOOKAD 183 mg polvere per soluzione iniettabile

TOOKAD 366 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TOOKAD 183 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 183 mg di padeliporfina (come sale dipotassico).

TOOKAD 366 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 366 mg di padeliporfina (come sale dipotassico).

1 mL di soluzione ricostituita contiene 9,15 mg di padeliporfina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

La polvere è un liofilizzato scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TOOKAD è indicato in monoterapia per pazienti adulti affetti da adenocarcinoma della prostata unilaterale, a basso rischio e non trattato precedentemente, con un'aspettativa di vita ≥ 10 anni e:

- stadio clinico T1c o T2a;
- punteggio Gleason ≤ 6 , sulla base di tecniche biottiche ad alta risoluzione;
- PSA ≤ 10 ng/mL;
- 3 prelievi biottici positivi per tumore con una lunghezza massima del tumore pari a 5 mm in uno qualsiasi dei prelievi o 1-2 prelievi positivi per tumore con interessamento tumorale $\geq 50\%$ in uno qualsiasi dei prelievi o una densità del PSA (PSA density) $\geq 0,15$ ng/mL/cm³.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

TOOKAD è limitato esclusivamente all'uso ospedaliero. Deve essere utilizzato esclusivamente da personale qualificato per la procedura della terapia fotodinamica vascolare mirata (*Vascular-Targeted Photodynamic therapy* - VTP).

Posologia

La posologia raccomandata di TOOKAD è una dose singola di 3,66 mg/kg di padeliporfina.

TOOKAD viene somministrato come parte della terapia VTP focale. La procedura VTP viene eseguita in anestesia totale previa preparazione rettale. A discrezione del medico, può essere prescritta una profilassi a base di antibiotici e di alfabloccanti.

Un ulteriore trattamento dello stesso lobo o un trattamento sequenziale del lobo controlaterale della prostata non sono raccomandati (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non vi sono dati disponibili relativi a pazienti con compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica si presume che l'esposizione a padeliporfina sia aumentata e/o prolungata. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. TOOKAD deve essere usato con prudenza nei pazienti con grave compromissione epatica.

TOOKAD è controindicato nei pazienti cui è stata diagnosticata colestasi (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Vi è una minima escrezione renale di TOOKAD, pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale.

Questo medicinale contiene potassio. Questo deve essere tenuto in considerazione (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose per questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di TOOKAD nella popolazione pediatrica per il trattamento del cancro prostatico localizzato a basso rischio.

Modo di somministrazione

TOOKAD è per uso endovenoso. Per le istruzioni sulla ricostituzione di TOOKAD prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Illuminazione per la fotoattivazione di TOOKAD

La soluzione viene somministrata mediante iniezione endovenosa nell'arco di 10 minuti. Poi la prostata viene immediatamente illuminata per 22 minuti e 15 secondi da un fascio di luce laser a 753 nm emesso tramite fibre ottiche interstiziali provenienti da un dispositivo laser a una potenza di 150 mW/cm di fibra, in grado di erogare un'energia pari a 200 J/cm.

All'inizio della procedura è necessario effettuare una pianificazione del posizionamento della fibra ottica utilizzando il software guida del trattamento. Durante la procedura, il numero e la lunghezza delle fibre ottiche vengono selezionate a seconda della forma e della dimensione della prostata e le fibre ottiche vengono posizionate nella ghiandola prostatica tramite accesso transperineale sotto guida ecografica per ottenere un LDI (Light Density Index) ≥ 1 nel tessuto bersaglio. Il trattamento non deve essere avviato in pazienti in cui non si può ottenere un LDI ≥ 1 (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Eventuali interventi prostatici precedenti in cui lo sfintere uretrale interno potrebbe esser stato danneggiato, tra cui la resezione transuretrale della prostata (TURP) per ipertrofia prostatica benigna. Trattamento precedente o in corso per cancro della prostata.

Pazienti cui è stata diagnosticata colestasi.

Peggioramento in corso di malattia infiammatoria intestinale al livello del retto (vedere paragrafo 4.4).

Qualsiasi condizione medica che preclude la somministrazione di un anestetico generale o di procedure invasive.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Localizzazione del tumore

Prima di iniziare il trattamento, è necessario localizzare esattamente il tumore e confermarne la forma unilaterale mediante tecniche biottiche ad alta risoluzione basate sulla migliore prassi esistente, quali le tecniche di RM multiparametrica o procedure biottiche basate su modello.

Negli studi clinici il trattamento simultaneo di entrambi i lobi della prostata è stato associato a un risultato inferiore e pertanto non deve essere eseguito.

I pazienti che avevano ottenuto uno scarso risultato sono stati sottoposti a un ulteriore trattamento del lobo omolaterale o a un trattamento sequenziale del lobo controlaterale al fine di determinare l'efficacia e la sicurezza di una seconda procedura VTP- TOOKAD.

Follow-up post terapia VTP - TOOKAD

Vi sono dati biottici limitati oltre i 2 anni successivi al trattamento con TOOKAD, pertanto non è stata determinata l'efficacia a lungo termine. È stato riscontrato residuo tumorale sulla biopsia di follow-up del lobo trattato a 12 e a 24 mesi, solitamente esterno alla massa trattata, ma talvolta nella zona interessata dalla necrosi.

Vi sono dati limitati riguardanti i risultati a lungo termine e le potenziali conseguenze di cicatrizzazione locale post -TOOKAD in caso di progressione della malattia.

Attualmente è stato dimostrato che la terapia VTP - TOOKAD rinvia la necessità di una terapia radicale e la tossicità associata. Su una percentuale di pazienti sarà necessario un follow-up più lungo per determinare se la terapia VTP - TOOKAD sia curativa.

In seguito alla terapia VTP - TOOKAD, i pazienti devono essere sottoposti a esplorazione rettale digitale (DRE) e deve essere monitorato il PSA sierico, includendo una valutazione della dinamica del PSA (tempo di raddoppio del PSA e velocità del PSA). I valori del PSA devono essere controllati ogni 3 mesi per i primi 2 anni terapia dopo la VTP e successivamente ogni 6 mesi per valutare la dinamica del PSA (tempo di raddoppio del PSA (DT), velocità del PSA). L'esplorazione rettale digitale (DRE) è raccomandata almeno una volta l'anno e, se motivato dal punto di vista clinico, con maggiore frequenza. La biopsia di routine è raccomandata a 2-4 anni e a 7 anni terapia dopo la VTP, con ulteriori biopsie in base alla valutazione clinica/del PSA. È possibile utilizzare RM multiparametrica al fine di migliorare il processo decisionale ma non, allo stato attuale, per sostituire la biopsia. In presenza di biopsie positive, è necessario raccomandare ai pazienti con risultati che superano la soglia per malattia a basso rischio (ovvero punteggio Gleason > 6, prelievi biottici positivi > 3 o lunghezza del tumore in uno qualsiasi dei prelievi biottici > 5 mm) di sottoporsi a un altro trattamento ovvero una terapia radicale.

Terapia radicale dopo procedura VTP

La sicurezza e l'efficacia di una terapia radicale successiva (chirurgica o radioterapica) sono incerte. Sono disponibili informazioni limitate sulla sicurezza e sull'efficacia di una prostatectomia radicale in seguito a terapia VTP - TOOKAD. In una limitata serie chirurgica, sono stati segnalati casi di tumori T3, margini positivi e impotenza. Nei 24 mesi dello studio registrativo europeo di fase III, nessun paziente è stato sottoposto a radioterapia radicale dopo terapia - VTP - TOOKAD.

Fotosensibilità

Sussiste il rischio di fotosensibilità oculare e cutanea dopo VTP - TOOKAD in caso di esposizione alla luce.

È importante che tutti i pazienti seguano le precauzioni riguardanti la luce riportate di seguito per 48 ore post procedura al fine di ridurre il rischio di danni alla pelle e agli occhi.

I pazienti devono evitare l'esposizione alla luce diretta del sole (incluso attraverso le finestre) e tutte le sorgenti di luce intensa, all'interno e all'esterno. Ciò comprende lettini solari, monitor luminosi di

computer e lampade per esami medici quali oftalmoscopi, otoscopi e apparecchiatura per endoscopia, nelle 48 ore successive alla procedura VTP.

Le creme solari non proteggono dalla luce nella banda dell'infrarosso vicino e, pertanto, non forniscono una protezione adeguata.

Se il paziente riferisce un fastidio alla pelle o agli occhi durante la degenza, è necessario ridurre l'intensità dell'illuminazione e prestare particolare attenzione nel proteggerlo dalla luce naturale e artificiale.

Prime 12 ore successive alla procedura VTP

Il paziente deve indossare occhiali protettivi e deve essere tenuto sotto osservazione medica per almeno 6 ore in una stanza con luci soffuse.

A discrezione del medico, il paziente potrebbe essere dimesso nella serata dello stesso giorno.

Il paziente deve restare in un ambiente con luce soffusa evitando qualsiasi esposizione diretta della pelle e degli occhi alla luce del giorno. Il paziente può usare soltanto lampadine a incandescenza di potenza non superiore a 60 watt o equivalenti (ossia 6 watt per le lampade a LED, 12 watt per le lampade fluorescenti a basso consumo energetico).

Il paziente può guardare la televisione da una distanza di 2 metri e, dalle 6 ore in poi, può usare dispositivi elettronici quali smartphone, tablet e computer. Se il paziente dovesse recarsi all'aperto durante il giorno, deve indossare indumenti protettivi e occhiali ad alta protezione per riparare pelle e occhi.

12-48 ore dopo la procedura VTP

Il paziente può recarsi all'aperto durante il giorno ma solo in luoghi ombreggiati o quando il cielo è coperto. Deve indossare indumenti scuri e prestare attenzione all'esposizione di mani e viso al sole.

Il paziente potrà ritornare alle attività normali e tollerare la luce solare diretta a partire da 48 ore dopo la procedura.

Negli studi clinici, nessun paziente affetto da dermatite da fotosensibilità, condizioni della cute quali porfiria o con anamnesi di sensibilità alla luce solare ha ricevuto TOOKAD. Comunque, la breve durata di azione di TOOKAD fa sì che il rischio previsto di una maggiore fototossicità sia basso purché questi pazienti rispettino rigorosamente le precauzioni contro l'esposizione alla luce.

Potrebbe verificarsi un ulteriore rischio di fotosensibilità oculare nei pazienti che sono stati sottoposti a terapia intraoculare anti-VEGF. I pazienti che sono stati sottoposti in precedenza a terapia anti-VEGF devono prestare particolare attenzione a proteggere gli occhi dalla luce per 48 ore dopo l'iniezione di TOOKAD. Non è raccomandato l'uso concomitante di inibitori sistemici del VEGF con TOOKAD.

Vedere paragrafo 4.5 per le interazioni con medicinali fotosensibilizzanti.

Disfunzione erettile

Può manifestarsi disfunzione erettile sebbene venga evitata la prostatectomia radicale.

Un certo grado di disfunzione erettile può presentarsi subito dopo la procedura e può durare per più di 6 mesi (vedere paragrafo 4.8).

Necrosi extraprostatica

Può manifestarsi necrosi extraprostatica nel grasso periprostatico non associata a sintomi clinici.

Si è verificata necrosi extraprostatica eccessiva a seguito di un'errata taratura del laser o del posizionamento delle fibre ottiche (vedere paragrafo 4.8). Di conseguenza, vi è un potenziale rischio

di danni alle strutture adiacenti, quali la vescica e/o il retto, e di sviluppo di una fistola esterna o retto-uretrale. Si è verificato un caso di fistola urinaria a causa dell'errato posizionamento della fibra.

È necessario tarare accuratamente l'apparecchiatura e utilizzare il software guida del trattamento al fine di ridurre il rischio di necrosi extraprostatica clinicamente significativa.

Ritenzione urinaria/stenosi uretrale

I pazienti con anamnesi di stenosi uretrale o con difficoltà di deflusso dell'urina possono presentare un rischio maggiore di flusso scarso e ritenzione urinaria dopo procedura VTP - TOOKAD. La ritenzione urinaria presentatasi immediatamente dopo la procedura è stata attribuita a edema prostatico transitorio e in genere si è reso necessario solo un ulteriore cateterismo per un breve periodo.

Lo scarso deflusso dell'urina a causa della stenosi uretrale si è sviluppato alcuni mesi dopo la procedura. In alcuni casi, la localizzazione bulbare ha suggerito che la stenosi fosse causata dal cateterismo urinario. In altri casi, la stenosi uretrale può essere stata un effetto tardivo di necrosi indotta dal trattamento VTP - TOOKAD.

Vi è un potenziale rischio di aumento della stenosi dopo procedura VTP - TOOKAD nei pazienti con stenosi pregressa, sebbene siano stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Incontinenza urinaria

Il rischio di danni allo sfintere può essere ridotto al minimo mediante un'attenta pianificazione del posizionamento della fibra con l'ausilio del software guida del trattamento. È stata osservata incontinenza urinaria severa a lungo termine in un paziente che era stato sottoposto in precedenza a una prostatectomia transuretrale (*transurethral prostatectomy* - TURP). Non si è ritenuto che questo evento fosse correlato a una procedura scorretta bensì al danno pregresso causato allo sfintere uretrale interno dalla TURP. La procedura VTP con TOOKAD è controindicata nei pazienti che sono stati sottoposti a eventuali interventi prostatici precedenti per cui lo sfintere uretrale interno potrebbe esser stato danneggiato, tra cui la resezione transuretrale della prostata (TURP) per ipertrofia prostatica benigna (vedere paragrafo 4.3).

Malattia infiammatoria intestinale

Il trattamento VTP - TOOKAD deve essere somministrata esclusivamente dopo un'attenta valutazione clinica a pazienti con anamnesi di malattia infiammatoria intestinale a livello rettale attiva o con qualsiasi condizione che possa far aumentare il rischio di formazione di fistole retto-uretrali (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti con coagulazione anormale

I pazienti con coagulazione anormale possono sviluppare eccessivo sanguinamento dovuto all'inserimento degli aghi necessari per posizionare le fibre ottiche. Questo può inoltre causare formazione di lividi, ematuria e/o dolore locale. Non si ritiene che un ritardo della coagulazione riduca l'efficacia del trattamento VTP - TOOKAD; tuttavia, è raccomandata l'interruzione dell'assunzione di prodotti medicinali che incidono sulla coagulazione durante il periodo precedente e immediatamente successivo alla procedura VTP (vedere paragrafo 4.5).

Uso in pazienti con una dieta a basso contenuto di potassio

Questo medicinale contiene potassio e in generale la dose (3,66 mg/kg) ne contiene meno di 1 mmol (39 mg), ovvero il medicinale è sostanzialmente "privo di potassio". Tuttavia, tale valore sarà superato nei pazienti di peso superiore a 115 kg. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con funzione renale ridotta o nei pazienti con una dieta a basso contenuto di potassio, per i quali un aumento del potassio sierico sarebbe considerato dannoso (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trasportatori OATP1B1 e OATP1B3

Secondo studi *in vitro*, è improbabile che TOOKAD a concentrazioni terapeutiche inibisca gli enzimi del citocromo P450, ma potrebbe inibire i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3 (vedere paragrafo 5.2).

L'entità dell'interazione non è stata esaminata da un punto di vista clinico, ma non può essere escluso un aumento transitorio nella concentrazione plasmatica di substrati di OATP1B1 e OATP1B3 somministrati in concomitanza. I substrati di OATP1B1 e OATP1B3 (repaglinide, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, bosentan, gliburide), per i quali sono state osservate reazioni avverse gravi concentrazione-dipendenti, non devono essere assunti il giorno dell'infusione di TOOKAD e per almeno 24 ore dalla sua somministrazione. La co-somministrazione deve essere eseguita con cautela e si raccomanda un attento monitoraggio.

Fotosensibilizzatori

I medicinali con potenziali effetti fotosensibilizzanti (quali tetracicline, sulfonamidi, chinoloni, fenotiazine, agenti ipoglicemizzanti della classe delle sulfaniluree, diuretici tiazidici, griseofulvina o amiodarone) devono essere sospesi almeno 10 giorni prima della procedura con TOOKAD e per almeno 3 giorni dopo oppure devono essere sostituiti da altri trattamenti privi di proprietà fotosensibilizzanti. Nel caso non fosse possibile sospendere un medicinale fotosensibilizzante (quale amiodarone), il paziente dovrà essere informato del possibile aumento di sensibilità alla luce solare e della possibile necessità di proteggersi dall'esposizione diretta alla luce per un periodo più lungo (vedere paragrafo 4.2).

Anticoagulanti e antiaggreganti

I medicinali anticoagulanti e quelli che riducono l'aggregazione piastrinica (per es., acido acetilsalicilico) devono essere sospesi almeno 10 giorni prima della procedura con TOOKAD. I medicinali che impediscono o riducono l'aggregazione piastrinica non devono essere somministrati per almeno 3 giorni dopo la procedura.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione

Se il paziente è sessualmente attivo con donne in età fertile, lui e/o la partner dovranno usare un contraccettivo efficace per evitare una gravidanza per un periodo di 90 giorni dopo la procedura VTP.

Gravidanza e allattamento

TOOKAD non è indicato per il trattamento di donne.

Fertilità

La padeliporfina non è stata testata per la tossicità per la riproduzione e la fertilità. Tuttavia, tutte le fasi della spermatogenesi sono state osservate negli animali. È stata inoltre rilevata una minima degenerazione dell'epitelio seminifero in un maschio con vacuolizzazione trattato con dosi elevate. Tutte queste alterazioni sono state considerate incidentali e correlate probabilmente alla procedura di somministrazione endovenosa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TOOKAD non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, poiché la procedura prevede l'anestesia generale, i pazienti non devono svolgere attività complesse come guidare veicoli o usare macchinari fino a 24 ore dopo l'uso di un anestetico generale.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza negli studi clinici di fase II e III sono state patologie urinarie e dell'apparato riproduttivo: disuria (25,1%), disfunzione erettile (21,1%), ematuria (19,6%), dolore/ematoma perineale (15,3%), ritenzione urinaria (13,3 %), urgenza della minzione (9,0%), pollachiuria (7,3%), infezione delle vie urinarie (5,5%), incontinenza (5,3%) e mancanza di eiaculazione (5,0%).

Inoltre, sono stati osservati eventi avversi aspecifici legati probabilmente all'anestesia generale: amnesia totale transitoria, bradicardia, aritmia sinusale, fibrillazione atriale, ipotensione, broncospasmo, infiammazione faringea, congestione delle vie respiratorie, nausea, vomito, stipsi, piressia, ipotensione procedurale. Sono stati anche riportati alcuni casi di epatotossicità (1,5%), quali innalzamento delle transaminasi. Sono stati tutti di intensità lieve.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate sono elencate di seguito nella tabella 1 secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabella 1: Riassunto delle reazioni avverse considerate correlate a TOOKAD e/o al dispositivo di studio e/o alla procedura di studio nell'analisi combinata dei dati di sicurezza (N=398)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione del tratto genitourinario ¹
	Non comune	Ascesso della prostata
Disturbi psichiatrici	Non comune	Libido diminuita
		Disturbo affettivo
		Encopresi
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
		Capogiro
		Sciatica
		Disturbo sensoriale
		Formicolio
Patologie dell'occhio	Non comune	Irritazione oculare
		Fotofobia
Patologie vascolari	Comune	Ematoma
		Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea da esercizio fisico
Patologie gastrointestinali	Comune	Emorroidi
		Fastidio anorettale ²
		Dolore addominale
		Emorragia rettale ³
	Non comune	Fastidio addominale
		Feci anormali
Patologie epatobiliari	Comune	Diarrea
		Epatotossicità ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Ecchimosi
	Non comune	Eruzione cutanea
		Eritema
		Cute secca
		Prurito
		Depigmentazione cutanea
		Reazione cutanea
Patologie del sistema muscolare e del tessuto connettivo	Comune	Dolore dorsale ⁵
	Non comune	Dolore inguinale
		Emorragia muscolare
		Emartrosi
		Dolore muscoloscheletrico
		Dolore agli arti
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ritenzione urinaria
		Ematuria

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		Disuria ⁶
		Disturbi della minzione ⁷
	Comune	Stenosi uretrale
	Non comune	Incontinenza urinaria ⁸
		Emorragia ureterale
		Emorragia uretrale
		Patologie delle vie urinarie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Dolore perineale ⁹
		Disfunzione sessuale maschile ¹⁰
	Comune	Prostatite
		Dolore genitale ¹¹
		Dolore prostatico ¹²
		Ematospermia
	Non comune	Emorragia genitale
		Tumefazione del pene ¹³
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
	Non comune	Astenia
		Dolore in sede di catetere
		Guasto del dispositivo laser
		Livida in sede di infusione
		Nodulo
		Dolore
		Eritema in sede di applicazione
Esami diagnostici	Comune	Coagulazione anormale ¹⁴
	Non comune	Latticodeidrogenasi ematica aumentata
		Trigliceridi ematici aumentati
		Gamma-glutamilttransferasi aumentata
		Colesterolo ematico aumentato
		Creatinfosfochinasi ematica aumentata
		Potassio ematico diminuito
		Lipoproteine a bassa densità aumentate
		Conta dei neutrofili aumentata
		PSA aumentato
		Peso diminuito
		Conta dei leucociti aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Lesione perineale ¹⁵
	Non comune	Procedura chirurgica ripetuta
		Contusione
		Perdita post-procedurale di urine
		Dolore procedurale
		Secrezione post-procedurale
		Caduta

I termini seguenti rappresentano un gruppo di reazioni avverse che descrive una condizione medica e non un singolo evento.

¹ Infezione del tratto genitourinario (infezione delle vie urinarie, orchite, epididimite, cistite).

² Fastidio anorettale (proctalgia, tenesmo rettale).

³ Emorragia rettale (emorragia anale).

⁴ Epatotossicità (alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata).

⁵ Dolore dorsale (protrusione del disco intervertebrale).

- 6 Disuria (dolore vescicale, spasmo vescicale, vescica ipertonica, spasmo uretrale, dolore alle vie urinarie).
- 7 Disturbi della minzione (urgenza della minzione, pollachiuria, nicturia, flusso urinario diminuito, sforzo urinario).
- 8 Incontinenza urinaria (incontinenza da urgenza allo stimolo, incontinenza, incontinenza urinaria da stress).
- 9 Dolore perineale (dolore pelvico).
- 10 Disfunzione sessuale maschile (disfunzione erettile, mancanza di eiaculazione, dispareunia, disturbo dell'eiaculazione, ipospermia, eiaculazione dolorosa, eiaculazione retrograda, disfunzione sessuale, volume del liquido seminale diminuito).
- 11 Dolore genitale (dolore al pene, dolore del testicolo, dolore dello scroto, orchite non infettiva, infiammazione del funicolo spermatico, contusione genitale).
- 12 Dolore prostatico (prostatismo, disturbi della prostata, fibrosi della prostata).
- 13 Tumefazione del pene (balanopostite).
- 14 Coagulazione anormale (D-dimero della fibrina aumentato, aPTT prolungato, INR aumentato).
- 15 Lesione perineale (ematoma post-procedurale, necrosi, ematoma perineale, ematoma pelvico).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disfunzione erettile

Nello studio europeo di fase III, 60 (30,5%) dei pazienti nel braccio di trattamento VTP - TOOKAD hanno manifestato disfunzione erettile e 16 (8,1%) hanno manifestato mancanza di eiaculazione. 53 (26,9%) pazienti hanno manifestato disfunzione erettile per un periodo superiore a 6 mesi, tra cui 34 (17,3%) pazienti la cui disfunzione erettile non è stata risolta alla fine dello studio. Quando l'analisi è stata limitata ai pazienti sottoposti a terapia VTP unilaterale, 33 (16,8%) pazienti hanno manifestato disfunzione erettile per un periodo superiore a 6 mesi, tra cui 17 (8,6%) pazienti la cui disfunzione erettile non è stata risolta alla fine dello studio.

Ritenzione urinaria

Nello studio europeo di fase III, 30 (15,2%) pazienti hanno manifestato ritenzione urinaria. Il tempo mediano di comparsa di ritenzione urinaria è stato di 3 giorni (1-417). La durata mediana è stata di 10 giorni (1-344).

Infezioni genitourinarie

Le infezioni più comuni sono orchite, epididimite e infezioni delle vie urinarie tra cui cistite. Nello studio europeo di fase III, 20 (10,2%) pazienti nel braccio di trattamento VTP - TOOKAD hanno manifestato infezione genitourinaria. In 5 (2,5%) pazienti, l'infezione è stata considerata grave. Il tempo mediano di comparsa di infezioni genitourinarie è stato di 22,5 giorni (4-360). La durata mediana è stata di 21 giorni (4-197).

Incontinenza urinaria

Nello studio europeo di fase III, 25 (12,7%) pazienti hanno manifestato incontinenza urinaria (comprese incontinenza, incontinenza urinaria da stress e incontinenza da urgenza allo stimolo). Il tempo mediano di comparsa di incontinenza urinaria è stato di 4 giorni (1-142). In 18 pazienti le reazioni avverse si sono risolte con una durata mediana di 63,5 giorni (1-360), mentre in 7 pazienti erano ancora in corso alla fine dello studio. Soltanto 1 (0,5%) paziente ha manifestato un'incontinenza urinaria severa (grado 3). Per nessuno di questi pazienti è stato necessario un intervento per incontinenza.

Lesione perineale, dolore perineale e prostatite

In 46 (23,4%) pazienti dello studio europeo di fase III controllato si sono verificati lesione perineale e dolore perineale. In alcuni casi è stato necessario un antidolorifico per dolore perineale o fastidio anorettale. Un paziente ha manifestato dolore perineale di grado 3, iniziato 35 settimane dopo la procedura VTP e durato per circa 35 settimane prima della risoluzione senza postumi.

In 7 (3,6%) pazienti dello studio europeo di fase III controllato si è verificata prostatite. Un paziente ha manifestato prostatite di grado 3 considerata grave, iniziata 4 giorni dopo la procedura VTP e durata per circa 31 giorni prima della risoluzione senza postumi.

Stenosi uretrale

Nello studio registrativo europeo di fase III, in 2 (1,0%) pazienti si è sviluppata stenosi uretrale da moderata a severa 5-6 mesi post procedura. Si è resa necessaria una dilatazione uretrale (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori reazioni avverse negli studi sul cancro della prostata di fase II e autorizzazione speciale

Necrosi extraprostatica

Si sono verificati due casi di necrosi extraprostatica eccessiva a causa di un'errata taratura del laser senza conseguenze cliniche. Si è verificato un caso di fistola uretrale esterna a causa di un posizionamento errato della fibra (vedere paragrafo 4.4).

Fototossicità

In un paziente trattato alla dose di 2 mg/kg di TOOKAD, 33 giorni dopo la procedura VTP è stato segnalato un caso di neuropatia ottica ischemica di grado 3, che si è risolto causando un piccolo difetto nel campo visivo.

Ascesso della prostata

Una reazione avversa grave di ascesso della prostata, considerata severa, è stata segnalata nello studio condotto in America latina su un paziente sottoposto a una procedura VTP unilaterale. Il caso si è risolto nell'arco di tre giorni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Vi sono limitate informazioni cliniche sul sovradosaggio di TOOKAD. Soggetti sani sono stati esposti a dosi fino a 15 mg/kg di padeliporfina dipotassica (corrispondenti a 13,73 mg/kg di padeliporfina) senza fotoattivazione e 23 pazienti sono stati trattati con 6 mg/kg di padeliporfina dipotassica (corrispondenti a 5,49 mg/kg di padeliporfina) senza problemi di sicurezza rilevanti. Tuttavia, è possibile un prolungamento della fotosensibilizzazione e devono essere mantenute le precauzioni contro l'esposizione alla luce per altre 24 ore (vedere paragrafo 4.4).

Un sovradosaggio della luce laser può aumentare il rischio di necrosi extraprostatica indesiderata (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: agenti antineoplastici, sensibilizzanti utilizzati in terapia fotodinamica e in radioterapia, codice ATC: L01XD07

Meccanismo d'azione

Padeliporfina è trattenuta all'interno del sistema vascolare. Quando attivata dalla luce laser a una lunghezza d'onda di 753 nm, padeliporfina innesca una serie di eventi fisiopatologici determinando necrosi focale nell'arco di pochi giorni. L'attivazione all'interno della vascolarizzazione tumorale

illuminata genera radicali di ossigeno ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2\bullet$) provocando ipossia locale che favorisce il rilascio di radicali di monossido di azoto ($\bullet\text{NO}$). Ne consegue una transitoria vasodilatazione arteriosa che induce il rilascio del vasocostrittore endotelina-1. Un rapido consumo dei radicali $\bullet\text{NO}$, ad opera dei radicali di ossigeno, determina la formazione di specie azotate reattive (RNS) (per es., perossinitrito) parallelamente alla costrizione arteriosa. Inoltre, si ritiene che una deformabilità limitata rafforzi l'aggregabilità eritrocitaria e la formazione di coaguli di sangue nel punto di congiunzione tra l'approvvigionamento arterioso (arterie nutritizie) e la microcircolazione tumorale, comportando l'occlusione della vascolarizzazione tumorale. Tutto questo viene rafforzato dall'apoptosi delle cellule endoteliali indotta da RNS e l'inizio della necrosi delle cellule tumorali in grado di autoriprodursi attraverso perossidazione della loro membrana.

Effetti farmacodinamici

In pazienti affetti da cancro della prostata localizzato cui è stata somministrata la terapia VTP - TOOKAD, è stata osservata necrosi mediante imaging a risonanza magnetica (RM) al giorno 7. È stata riscontrata una correlazione tra l'energia totale erogata e l'estensione della necrosi osservata al giorno 7. Il valore LDI corrisponde al rapporto tra la lunghezza complessiva delle punte di fibra illuminata (cm) e l'estensione (cc) dell'area interessata da trattare. L'area interessata corrisponde al lobo contenente le biopsie positive. La sua estensione viene misurata, previa delineazione della prostata, utilizzando il software guida del trattamento. Negli studi di fase II, le condizioni di trattamento corrispondenti a un $\text{LDI} \geq 1$ sono state associate a una percentuale media di necrosi dell'area interessata al giorno 7 pari all' $89\% \pm 20,75$ per il trattamento unilaterale. Un $\text{LDI} \geq 1$ è sembrato essere associato a un'estensione maggiore di necrosi alla RM al giorno 7 e a una maggior quota di pazienti con biopsia negativa a 6 mesi rispetto a un $\text{LDI} < 1$ (vedere paragrafo 4.2).

Non è stata riscontrata alcuna correlazione rilevante tra la percentuale di necrosi prostatica alla RM al giorno 7 e la probabilità di una biopsia prostatica negativa al follow-up.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio di fase III (PCM301)

Lo studio registrativo di fase III in aperto (PCM301), condotto in 10 paesi europei, ha randomizzato 413 pazienti in due bracci, uno sottoposto a VTP - TOOKAD e l'altro di sorveglianza attiva (SA).

I principali parametri di inclusione sono stati cancro della prostata a basso rischio con un adenocarcinoma della prostata dal punteggio Gleason massimo di $3 + 3$, due o tre prelievi biotipici positivi per cancro e una lunghezza massima del tumore di 5 mm in qualsiasi prelievo biotipico (di almeno 3 mm per pazienti con un solo prelievo biotipico positivo), stadio clinico fino a T2a, $\text{PSA} \leq 10$ ng/mL, volume della prostata pari o superiore a 25 cc e inferiore a 70 cc.

I principali criteri di esclusione sono stati qualsiasi trattamento precedente o in corso per cancro della prostata, qualsiasi intervento chirurgico per ipertrofia prostatica benigna, aspettativa di vita inferiore a 10 anni, condizioni mediche che precludono l'impiego di anestesia generale.

La procedura VTP consisteva in un'iniezione endovenosa di 10 minuti di 4 mg/kg di TOOKAD seguita da 22 minuti e 15 secondi di illuminazione con un fascio di luce laser a 753 nm a 200 J/cm di fibra emesso tramite fibre ottiche interstiziali, inserite nella ghiandola prostatica tramite accesso transperineale. In presenza di malattia unilaterale, doveva essere applicato il trattamento focale di un lobo. In presenza di malattia bilaterale (scoperta all'inizio o durante il follow-up), doveva essere applicato un trattamento bilaterale, simultaneamente o consecutivamente. È stato consentito un ulteriore trattamento di lobi trovati positivi al cancro al follow-up a 12 mesi.

La SA ha riguardato le misurazioni seriali del PSA assoluto e la biopsia prostatica ecoguidata a 12 e a 24 mesi.

Lo studio ha avuto due endpoint co-primari per la terapia VTP - TOOKAD rispetto alla SA:

- A: La percentuale di assenza di cancro accertato in base all'esame istologico a 24 mesi,

- B: La differenza nella percentuale di fallimento terapeutico associato a progressione del cancro della prostata da basso rischio a moderato o alto. Il cancro della prostata a rischio moderato/alto è stato definito come una delle seguenti condizioni: prelievi biotici chiaramente positivi per cancro > 3; pattern primario o secondario di Gleason ≥ 4 ; almeno 1 tumore di lunghezza > 5 mm; PSA > 10 ng/mL in 3 misurazioni consecutive; cancro della prostata T3; metastasi; decesso legato a cancro della prostata.

Tutti i pazienti avevano un punteggio Gleason $\leq 3 + 3$ al basale.

In ciascuna tabella sono anche riportati i risultati dei pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento (pazienti affetti da cancro della prostata unilaterale a basso rischio escluso il rischio molto basso)

La tabella 2 fornisce le caratteristiche al basale per braccio.

Tabella 2: PCM301 - Caratteristiche al basale per braccio per la popolazione intention-to-treat (ITT) e pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento

Caratteristica	Popolazione ITT		Pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento	
	Braccio terapia VTP - TOOKAD N = 206	Braccio SA N = 207	Braccio terapia VTP-TOOKAD N = 80	Braccio SA N = 78
Età (anni)				
Media (DS)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Intervallo: min, max	45 - 85	44 - 79	48 - 74	46 - 73
Pazienti con età > 75 anni, n. (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Malattia unilaterale, n. (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Malattia bilaterale, n. (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Non applicabile	Non applicabile
Stadi clinici				
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)
Numero totale di prelievi biotici positivi				
Media (DS)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Intervallo: min, max	1 - 3	1 - 3	1 - 3	1 - 3
Volume stimato della prostata (cc)				
Media (DS)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Intervallo: min, max	25 - 70	25 - 70	25 - 68	25 - 66
PSA (ng/mL)				
Media (DS)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Intervallo: min, max	0,1 - 10,0	0,5 - 10,0	1,0 - 10,0	3,1 - 10,0

Dei 206 soggetti randomizzati alla terapia VTP - TOOKAD, 10 non hanno ricevuto il trattamento per vari motivi tra cui ritiro dallo studio, presenza di parametri di esclusione, inadempienza e altri eventi medici.

La tabella 3 descrive gli endpoint co-primari di efficacia nell'intera ghiandola prostatica e nel lobo trattato (popolazione ITT e pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento).

Tabella 3: PCM301 - Endpoint co-primari di efficacia - Intera ghiandola prostatica e lobo(i) trattato(i)* - Popolazione ITT e pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento

Numero di soggetti con	Popolazione ITT		Pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento	
	Braccio terapia VTP - TOOKAD N = 206	Braccio SA N = 207	Braccio terapia VTP - TOOKAD N = 80	Braccio SA N = 78
A: Percentuale di assenza di cancro accertato in base all'esame istologico a 24 mesi				
Biopsia negativa, n. (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Biopsia negativa nel lobo trattato*, n. (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Nessun risultato biptico, n. (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Soggetti sottoposti a terapia radicale con conseguente biopsia mancante, n. (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Altri motivi ^d , n. (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Biopsia positiva, n. (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Biopsia positiva nel lobo trattato*, n. (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Risk Ratio (95% IC) = 3,62 (2,50 ; 5,26); valore p < 0,001 ^b Risk Ratio (95% IC) = 3,24 (2,41 ; 4,36); valore p < 0,001 ^c Tra i 60 pazienti sottoposti a terapia radicale, 5 pazienti hanno ricevuto una biopsia al mese 24 ^d Per esempio: ritiro dallo studio, motivo medico, rifiuto del soggetto ^e Risk Ratio (95% IC) = 4,39 (2,18; 8,83); valore p < 0,001 ^f Rik Ratio (95% IC) = 4,61 (2,60; 8,16); valore p < 0,001				
B: Differenza nella percentuale di fallimento terapeutico associato a progressione della malattia				
Numero di soggetti con progressione al mese 24, n. (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progressione a Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Numero di soggetti con progressione nel lobo trattato* al mese 24, n. (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Hazard Ratio aggiustato (95% IC) = 0,34 (0,24; 0,46) ; valore p ≤ 0,001 ^h Hazard Ratio aggiustato (95% IC) = 0,31 (0,20; 0,50); valore p ≤ 0,001 ⁱ Hazard Ratio aggiustato (95% IC) = 0,17 (0,12; 0,27); valore p ≤ 0,001 ^j Hazard Ratio aggiustato (95% IC) = 0,11 (0,05; 0,25); valore p ≤ 0,001				

* Il(I) lobo(i) trattato(i) nel braccio SA è(sono) stato(i) definito(i) come il(i) lobo(i) con malattia al basale.

Un obiettivo secondario è stato quello di determinare la differenza tra i due bracci con riferimento alla percentuale di terapia radicale successiva per cancro della prostata. Dei 58 pazienti con progressione nel braccio VTP - TOOKAD, soltanto 11 sono stati sottoposti a terapia radicale, 18 pazienti sono stati sottoposti a una seconda procedura VTP e 29 non hanno ricevuto ulteriori trattamenti alla fine dello studio. Dei 121 pazienti con progressione nel braccio SA, 54 sono stati sottoposti a terapia radicale e 67 non hanno ricevuto alcun trattamento attivo alla fine dello studio. Ai pazienti nel braccio SA non è stata somministrata alcuna terapia VTP successiva. Nella valutazione di tollerabilità generale al mese 24, i pazienti post arruolamento sottoposti a una terapia radicale sono stati anche conteggiati nel punteggio dei sintomi prostatici e della funzione erettile.

Tabella 4: PCM301 – Numero di soggetti con trattamento radicale a 24 mesi – Popolazione ITT e pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento

Caratteristica	Popolazione ITT		Pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento	
	Braccio terapia VTP - TOOKAD N = 206	Braccio SA N = 207	Braccio terapia VTP - TOOKAD N = 80	Braccio SA N = 78
Numero di soggetti che hanno iniziato un trattamento radicale, n. (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Numero di soggetti che hanno iniziato un trattamento radicale dopo la progressione, n. (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Effetto sulla morbidità urinaria (IPSS, International Prostate Symptom Score) e sulla funzione erettile (IIEF, International Index of Erectile Function) in seguito a terapia VTP - TOOKAD

Come mostrato nella tabella 5, nello studio PCM301 il punteggio IPSS ha mostrato un moderato aumento 7 giorni dopo la procedura VTP, sia nella popolazione ITT sia nei pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento. Questi risultati erano migliorati al mese 3 e sono tornati ai valori al basale al mese 6, con un ulteriore miglioramento fino al mese 24. Nel braccio di sorveglianza attiva (SA), il punteggio IPSS è leggermente peggiorato nel corso del tempo fino al mese 24.

Tabella 5: PCM301 – Effetto sulla morbidità urinaria (IPSS) – Popolazione ITT e pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento

	Popolazione ITT				Pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento			
	Braccio terapia VTP - TOOKAD		Braccio SA		Braccio terapia VTP - TOOKAD		Braccio SA	
	n.	Punteggio medio (DS)	n.	Punteggio medio (DS)	n.	Punteggio medio (DS)	n.	Punteggio medio (DS)
Basale	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Giorno 7	180	14,8 (8,64)	Non applicabile		72	14,2 (8,89)	Non applicabile	
Mese 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Mese 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Mese 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Mese 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*I punteggi al mese 24 includono i pazienti sottoposti a terapia radicale

Come mostrato nella tabella 6, nel braccio della terapia VTP dello studio PCM301, i punteggi di dominio per la funzione erettile del questionario di 15 domande dell'International Index of Erectile Function (IIEF-15) hanno mostrato una marcata riduzione 7 giorni dopo la procedura VTP, seguita da un successivo miglioramento nei mesi seguenti fino al mese 24, in riferimento alla popolazione ITT e ai pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento.

Tabella 6: PCM301 – Effetto sulla funzione erettile (IIEF) – Popolazione ITT e pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento

	Popolazione ITT				Pazienti che soddisfacevano i criteri di trattamento			
	Braccio terapia VTP - TOOKAD		Braccio SA		Braccio terapia VTP - TOOKAD		Braccio SA	
	n.	Punteggio medio (DS)	n.	Punteggio medio (DS)	n.	Punteggio medio (DS)	n.	Punteggio medio (DS)
Basale	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Giorno 7	165	11,5 (10,96)	Non applicabile		68	10,1 (10,82)	Non applicabile	
Mese 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Mese 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Mese 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Mese 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*I punteggi al mese 24 includono i pazienti sottoposti a terapia radicale

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di TOOKAD sono state esaminate in 42 soggetti sani umani di sesso maschile (senza fotoattivazione) e in 70 pazienti con cancro della prostata localizzato (dopo fotoattivazione).

Distribuzione

Nei soggetti sani umani di sesso maschile, il volume medio di distribuzione oscillava tra 0,064-0,279 L/kg, per posologie da 1,25 a 15 mg/kg di padeliporfina dipotassica, indicando una distribuzione all'interno del liquido extracellulare. Un simile volume medio di distribuzione è stato osservato nei pazienti con cancro della prostata localizzato trattati con 2 e 4 mg/kg di padeliporfina dipotassica (rispettivamente 0,09-0,10 L/kg).

Padeliporfina dipotassica è estremamente legata alle proteine del plasma umano (99%).

Studi *in vitro* rivelano che è improbabile che TOOKAD sia un substrato dei trasportatori di assorbimento epatico OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 o BSEP.

Biotrasformazione

È stato osservato un metabolismo minimo di padeliporfina negli studi metabolici *in vitro* condotti su microsomi epatici umani e frazioni S9. In questi studi non sono stati osservati metaboliti di padeliporfina.

Non sono stati condotti studi *in vitro* né *in vivo* con padeliporfina radiomarcata. Pertanto, non può essere del tutto esclusa la possibilità di un certo metabolismo *in vivo*.

Studi *in vitro* rivelano che è improbabile che TOOKAD sia un inibitore di enzimi CYP450.

Studi *in vitro* rivelano che TOOKAD non inibisce P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP e BSEP ma potrebbe inibire entrambi i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

La clearance di padeliporfina dipotassica nei soggetti sani di sesso maschile trattati con una dose da 1,25 mg/kg fino a 15 mg/kg di padeliporfina dipotassica oscillava da 0,0245 a 0,088 L/h/kg. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione (popPK), l'emivita stimata è di $1,19 \text{ h} \pm 0,08$ alla dose di 4 mg/kg di padeliporfina dipotassica. Un simile intervallo di clearance media è stato osservato nei pazienti con cancro della prostata localizzato trattati con 4 mg/kg e 2 mg/kg di padeliporfina dipotassica (rispettivamente 0,04-0,06 L/h/kg). L'escrezione urinaria di padeliporfina in soggetti sani umani è stata molto bassa (< 0,2 % della dose). Tenendo in considerazione la sua massa molecolare e

l'escrezione urinaria della molecola molto bassa, l'eliminazione fecale risulta la via di eliminazione più plausibile nell'uomo.

Anziani

Negli studi da cui sono state estrapolate le misurazioni farmacocinetiche sono stati arruolati pochissimi pazienti di età superiore ai 75 anni, pertanto non è noto se vi siano differenze in questi pazienti anziani rispetto ai pazienti di età inferiore ai 75 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Linearità/Non linearità

Nei soggetti sani umani di sesso maschile, la C_{max} si è rivelata lineare da 1,25 mg/kg a 15 mg/kg di padeliporfina dipotassica, comprendendo l'intervallo terapeutico.

Effetti delle covariate sulle proprietà farmacocinetiche

Sono stati analizzati gli effetti di età, peso e razza nei volontari sani e nei pazienti.

I risultati dello studio pop PK hanno mostrato che è improbabile che età, razza, stato di salute e marker della funzione epatica abbiano un impatto rilevante e biologicamente significativo sulla farmacocinetica di TOOKAD.

Il peso corporeo dei pazienti (intervallo 60-120 kg) ha mostrato un impatto limitato sui parametri farmacocinetici di TOOKAD per dosi fino a 5 mg/kg di padeliporfina dipotassica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità a dosi ripetute.

I test di genotossicità *in vitro* hanno rilevato che padeliporfina ha un debole potenziale nell'indurre clastogenicità se illuminata da luce ultravioletta (UV), il che è correlato al meccanismo d'azione (formazione di specie reattive dell'ossigeno).

È stato dimostrato che padeliporfina è citotossica in presenza di irradiazione UVA (*in vitro*) ed è considerata fototossica nella cavia (*in vivo*).

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità e di tossicità riproduttiva con padeliporfina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

5 anni

Dopo la ricostituzione

La stabilità fisico-chimica di TOOKAD nel suo flaconcino è stata dimostrata dopo la ricostituzione con soluzione di glucosio al 5% per 8 ore a 15 °C-25 °C e a 5 °C ± 3 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TOOKAD 183 mg polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro ambrato tipo I, chiuso con un tappo di gomma e sigillo di alluminio ghierato, ricoperto con cappuccio flip-off in plastica blu, contenente 183 mg di padeliporfina.

Numero di unità posologiche: 1 flaconcino

TOOKAD 366 mg polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro ambrato tipo I, chiuso con un tappo di gomma e sigillo di alluminio ghierato, ricoperto con cappuccio flip-off in plastica bianco, contenente 366 mg di padeliporfina.

Numero di unità posologiche: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La preparazione della soluzione deve avvenire in un ambiente con luce soffusa.

TOOKAD viene preparato mediante ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con:

- 20 mL di soluzione di glucosio al 5% per TOOKAD 183 mg,
- 40 mL di soluzione di glucosio al 5% per TOOKAD 366 mg.

Il flaconcino deve essere poi agitato delicatamente per 2 minuti. Ciascun mL della soluzione ottenuta conterrà 9,15 mg di padeliporfina. Il flaconcino deve stare fermo in posizione verticale per 3 minuti senza scuoterlo o spostarlo ancora. Viste le proprietà fotosensibilizzanti di TOOKAD, il contenuto del flaconcino deve successivamente essere trasferito in una siringa opaca che deve essere tenuta in posizione verticale per 3 minuti affinché scompaia eventuale schiuma. È necessario utilizzare un filtro per iniezione di 0,22 µm e un tubo opaco per somministrare il medicinale al paziente. Deve essere seguita la gestione standard delle siringhe.

La soluzione ricostituita è scura. Se non viene usata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1228/001

EU/1/17/1228/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 novembre 2017

Data del rinnovo più recente: 26 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di TOOKAD in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

L'obiettivo del programma educativo è di sensibilizzare e di fornire informazioni relative ai segni e ai sintomi di determinati rischi importanti accertati di padeliporfina, tra cui la fotosensibilità, nonché informazioni sugli attuali approcci terapeutici (inclusa VTP con TOOKAD) per il trattamento della tipologia di cancro della prostata, sui potenziali benefici, rischi e incertezze del trattamento VTP con TOOKAD.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ciascun Stato membro in cui TOOKAD è commercializzato, a tutti gli operatori sanitari e ai pazienti/a chi li assiste e quindi a coloro che potrebbero prescrivere e utilizzare TOOKAD, sia consentito l'accesso a/venga fornito il seguente pacchetto formativo:

- Guida informativa per i pazienti
- Linee guida per il medico

La guida informativa per i pazienti su TOOKAD deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni sugli attuali approcci terapeutici (inclusa VTP con TOOKAD) per il trattamento della tipologia di cancro della prostata.
- Informazioni sui potenziali benefici, rischi e incertezze della terapia VTP con TOOKAD, tra cui: incertezze sul beneficio a lungo termine di TOOKAD; incertezze sulla sicurezza a lungo termine di TOOKAD e sull'efficacia/sicurezza di eventuali ulteriori trattamenti necessari quale prostatectomia radicale.
- Informazioni sulle reazioni avverse al farmaco e sulla probabilità della loro manifestazione, tra cui disfunzione erettile, incontinenza urinaria, ritenzione urinaria/stenosi uretrale e fotosensibilità, e la necessità di attenersi alle disposizioni di proteggersi dalla luce dopo la procedura per 48 ore.

Le linee guida per il medico riguardanti TOOKAD devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Gli approcci (inclusa VTP con TOOKAD) per il trattamento del cancro della prostata e i potenziali benefici, rischi e incertezze del trattamento VTP con TOOKAD:
 - Dichiarare che le informazioni per il periodo che va oltre i 2 anni successivi alla procedura VTP con TOOKAD sono limitate e, di conseguenza, non sono attualmente disponibili dati sull'efficacia e l' sicurezza a lungo termine del trattamento VTP con TOOKAD.
 - Informare che l'efficacia/sicurezza di eventuali trattamenti successivi necessari, quale prostatectomia radicale, non sono disponibili attualmente.
- Spiegare cosa comporta la procedura VTP, tra cui la necessità di attenersi alle disposizioni di proteggere il paziente dalla luce dopo la procedura per 48 ore, a causa dell'effetto fotosensibilizzante di TOOKAD, e fornire una copia del foglio illustrativo di TOOKAD al paziente prima della procedura VTP.
- Spiegare quali effetti indesiderati il paziente può aspettarsi e la probabilità che si manifestino.
- Spiegare la procedura nonché i risultati rilevanti di efficacia e sicurezza di TOOKAD tramite semplici grafici inclusi nella guida informativa per i pazienti.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di analizzare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di TOOKAD e il suo impatto sulla progressione della malattia, incluso il potenziale impatto sull'efficacia di una terapia radicale successiva in pazienti con cancro della prostata a basso rischio (escluso il rischio molto basso) nonché di descrivere in modo più accurato la sicurezza a lungo termine di TOOKAD, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio di coorte osservazionale a lungo termine condotto su pazienti con cancro della prostata localizzato unilaterale a basso rischio trattati con VTP - TOOKAD (CLIN1501 PCM401).	Presentazione dei risultati finali dello studio: 30/06/2028

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOOKAD 183 mg polvere per soluzione iniettabile
padeliporfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 183 mg di padeliporfina (come sale dipotassico).
1 mL di soluzione ricostituita contiene 9,15 mg di padeliporfina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: Mannitolo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1228/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOOKAD 183 mg polvere per soluzione iniettabile
padeliporfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 183 mg di padeliporfina (come sale dipotassico).
1 mL di soluzione ricostituita contiene 9,15 mg di padeliporfina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: Mannitolo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1228/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOOKAD 366 mg polvere per soluzione iniettabile
padeliporfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 366 mg di padeliporfina (come sale dipotassico).
1 mL di soluzione ricostituita contiene 9,15 mg di padeliporfina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: Mannitolo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1228/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TOOKAD 366 mg polvere per soluzione iniettabile
padeliporfina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 366 mg di padeliporfina (come sale dipotassico).
1 mL di soluzione ricostituita contiene 9,15 mg di padeliporfina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: Mannitolo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1228/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

TOOKAD 183 mg polvere per soluzione iniettabile TOOKAD 366 mg polvere per soluzione iniettabile padeliporfina

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TOOKAD e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare TOOKAD
3. Come usare TOOKAD
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TOOKAD
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TOOKAD e a cosa serve

TOOKAD è un medicinale che contiene padeliporfina (come sale di potassio). È usato nel trattamento di adulti maschi affetti da cancro della prostata a basso rischio localizzato in un solo lobo, mediante una tecnica denominata terapia fotodinamica vascolare mirata (VTP). Il trattamento viene effettuato in anestesia totale (medicinali che la addormenteranno per evitare dolore e fastidio).

Vengono utilizzati aghi cavi per l'inserimento delle fibre nella sede corretta all'interno della prostata. Una volta somministrato, TOOKAD deve essere attivato da una luce laser emanata lungo una fibra che direziona la luce sul cancro. Il medicinale attivato provoca quindi la morte delle cellule tumorali.

2. Cosa deve sapere prima di usare TOOKAD

TOOKAD non deve essere utilizzato

- se è allergico a padeliporfina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è stato sottoposto a una procedura per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna inclusa la resezione transuretrale della prostata (TURP);
- se si sta sottoponendo o si è sottoposto precedentemente a un eventuale trattamento per il cancro della prostata;
- se le è stato diagnosticato un problema al fegato denominato colestasi;
- se sta manifestando un peggioramento della malattia infiammatoria intestinale a livello del retto;
- se non può sottoporsi ad anestesia totale o a procedure invasive.

Avvertenze e precauzioni

TOOKAD deve essere utilizzato esclusivamente da personale qualificato per la procedura VTP.

Si rivolga al medico o all'infermiere:

- se avverte qualsiasi irritazione alla pelle o agli occhi o problemi alla vista in seguito alla procedura VTP;
- se manifesta difficoltà nel raggiungere o mantenere un'erezione;
- se avverte qualsiasi dolore anomalo in seguito alla procedura VTP;

- se ha sofferto di restringimento dell'uretra o problemi di deflusso dell'urina;
- se manifesta involontario passaggio di urina in seguito alla procedura VTP;
- se ha avuto una malattia infiammatoria intestinale attiva o qualsiasi condizione che possa aumentare il rischio di comparsa di una connessione anomala tra il retto e l'uretra (fistola retto-uretrale).
- se ha una coagulazione del sangue anormale;
- se ha una funzione renale ridotta o se segue una dieta povera di potassio.

Attualmente le informazioni relative al periodo che va oltre i 2 anni successivi alla procedura VTP sono limitate e, pertanto, al momento non sono disponibili dati per stabilire se il beneficio della terapia VTP con TOOKAD sia duraturo.

Se necessita di un ulteriore trattamento, attualmente le informazioni sull'effetto del trattamento VTP con TOOKAD sui risultati di efficacia e sicurezza di altri trattamenti (quali intervento chirurgico per asportare la prostata o radioterapia) sono limitate.

Fotosensibilità

Mentre TOOKAD è nel flusso sanguigno, una luce intensa può provocare reazioni cutanee e fastidio agli occhi.

Nelle 48 ore successive alla procedura, deve evitare l'esposizione alla luce solare diretta (incluso attraverso le finestre) e tutte le sorgenti di luce intensa, all'interno e all'esterno. Ciò comprende lettini solari, monitor luminosi di computer (vedere precauzioni di seguito) e lampade di apparecchiature mediche per esami.

Le creme solari non la proteggono dal tipo di luce (infrarosso vicino) che può provocare problemi in seguito alla procedura.

Se avverte fastidio alla pelle o agli occhi durante la degenza in ospedale, deve informarne il medico o l'infermiere in modo da ridurre il livello di illuminazione e prestare particolare attenzione nel proteggerla dalla luce artificiale e naturale.

Prime 12 ore successive alla procedura VTP

Dopo la procedura, dovrà indossare occhiali protettivi e sarà tenuto sotto osservazione medica per almeno 6 ore in una stanza con luci soffuse.

L'équipe medica deciderà se può lasciare l'ospedale la sera dello stesso giorno del trattamento. È possibile che abbia bisogno di restare una notte nel caso non si sia completamente ripreso dall'anestesia totale e in base alle sue condizioni.

Deve restare in un ambiente con luce soffusa, senza esporre pelle e occhi alla luce del giorno. Utilizzi esclusivamente lampadine di potenza non superiore a 60 watt (per le lampadine a incandescenza) o a 6 watt (per le lampade a LED) o a 12 watt (per le lampade fluorescenti a basso consumo energetico). Può guardare la televisione da una distanza di 2 metri e, dopo 6 ore dalla procedura, può usare dispositivi elettronici quali smartphone, tablet e computer. Nel caso avesse bisogno di uscire durante il giorno, dovrà indossare indumenti protettivi e occhiali ad alta protezione per riparare pelle e occhi.

12-48 ore dopo la procedura VTP

Può recarsi all'aperto durante il giorno ma solo in luoghi ombreggiati o quando il cielo è coperto. Deve indossare indumenti scuri e prestare attenzione a proteggere mani e viso dal sole.

Dopo 48 ore dalla procedura, può riprendere le attività normali ed esporsi alla luce solare diretta.

Negli studi clinici, nessun paziente con condizioni fotosensibili quali porfiria, che abbia sofferto in passato di sensibilità alla luce solare o di dermatite da fotosensibilità, ha ricevuto TOOKAD. Tuttavia, la breve durata di azione di TOOKAD fa sì che il rischio previsto di una maggiore fototossicità sia basso purché vengano rigorosamente rispettate le precauzioni contro l'esposizione alla luce.

Potrebbe verificarsi un ulteriore rischio di fotosensibilità oculare nei pazienti che sono stati sottoposti a terapia intraoculare anti-VEGF (medicinali usati per impedire la crescita di nuovi vasi sanguigni). Se è stato sottoposto in precedenza a terapia anti-VEGF deve prestare particolare attenzione a proteggere gli occhi dalla luce per 48 ore dopo l'iniezione di TOOKAD. Non è raccomandato l'uso concomitante di inibitori sistemici del VEGF con TOOKAD.

Veda anche “Altri medicinali e TOOKAD” per i medicinali fotosensibilizzanti.

Difficoltà nel raggiungere o mantenere un'erezione

Si possono presentare alcune difficoltà nel raggiungere o mantenere un'erezione subito dopo la procedura e possono durare per più di 6 mesi.

Rischio di danno in prossimità della ghiandola prostatica

Dato che le fibre che trasmettono la luce devono essere inserite in modo tale da esporre l'intero lobo della ghiandola prostatica, è possibile che si verifichi qualche danno all'esterno della prostata. Generalmente si tratta del grasso intorno alla prostata e non è importante, ma potrebbero essere colpiti gli organi vicini, quali la vescica e il retto. Questo problema è normalmente evitabile mediante un'attenta pianificazione ma, se dovesse verificarsi, c'è il rischio di formazione di una connessione anomala tra il retto e la vescica o la pelle. È molto raro.

Problemi associati all'uretra

Se lei ha sofferto in passato di restringimento dell'uretra o problemi di deflusso dell'urina, tale trattamento può aumentare il rischio di flusso scarso e ritenzione urinaria.

Incontinenza urinaria

È stata osservata incontinenza urinaria a breve termine, che può derivare da un'infezione delle vie urinarie o da un'urgenza determinata dall'uretra irritata a causa della procedura. Questa condizione migliora da sola o grazie a un trattamento dell'infezione.

Malattia infiammatoria intestinale attiva

Se ha avuto una malattia infiammatoria intestinale attiva o qualsiasi condizione che possa aumentare il rischio di comparsa di una connessione anomala tra il retto e l'uretra (fistola retto-uretrale), il trattamento deve essere somministrato soltanto dopo un'accurata valutazione.

Coagulazione anormale

È possibile che i pazienti con coagulazione anormale sanguinino eccessivamente per l'inserimento degli aghi, necessario per posizionare le fibre che conducono la luce laser. Tale inserimento può inoltre causare lividi, presenza di sangue nell'urina e/o dolore locale. Non si ritiene che una coagulazione anormale influisca sull'efficacia del trattamento; tuttavia, è raccomandata l'interruzione dell'assunzione di medicinali che incidono sulla coagulazione durante il periodo precedente e immediatamente successivo alla procedura VTP.

Veda anche “Altri medicinali e TOOKAD” per gli effetti dei medicinali anticoagulanti e antiaggreganti.

Pazienti con una dieta a basso contenuto di potassio

Questo medicinale contiene potassio. In linea di massima, la dose di TOOKAD contiene meno di 1 mmol

(39 mg) di potassio, ovvero è sostanzialmente “priva di potassio”. Tuttavia, ai pazienti con un peso corporeo superiore a 115 kg verrà somministrata una quantità maggiore di 1 mmol di potassio. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con funzione renale ridotta o nei pazienti con una dieta a basso contenuto di potassio, per i quali un aumento del potassio sierico sarebbe considerato dannoso.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale ai bambini e agli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e TOOKAD

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica. Alcuni medicinali (soprattutto qualsiasi medicinale fotosensibilizzante o che influisce sulla coagulazione del sangue) possono interagire con TOOKAD e devono essere sospesi prima dell'utilizzo di TOOKAD. Inoltre, può essere necessario non assumere alcuni medicinali per diversi giorni dopo la procedura VTP. Il medico la informerà anche su quali medicinali possono essere sostituiti, se necessario, e su quando può ricominciare a prenderli dopo la procedura VTP.

Le seguenti tipologie di medicinali possono essere quelle che il medico le consiglierà di sospendere temporaneamente:

Medicinali con un effetto potenzialmente fotosensibilizzante

- Alcuni antibiotici usati nel trattamento di infezioni (tetracicline, sulfonamidi, chinoloni).
- Alcuni medicinali usati nel trattamento di condizioni psichiatriche (fenotiazine).
- Alcuni medicinali usati nel diabete di tipo II (sulfonamidi ipoglicemizzanti).
- Alcuni medicinali usati per ipertensione, edema, insufficienza cardiaca o insufficienza renale (diuretici tiazidici).
- Un medicinale usato nel trattamento di infezioni fungine (griseofulvina).
- Un medicinale usato nel trattamento dell'aritmia cardiaca (amiodarone).

Questi medicinali devono essere sospesi almeno 10 giorni prima della procedura con TOOKAD e per almeno 3 giorni dopo la procedura, o sostituiti da altri trattamenti privi di proprietà fotosensibilizzanti. Nel caso non fosse possibile sospendere un medicinale fotosensibilizzante (quale amiodarone), può presentarsi un aumento di sensibilità e può essere necessario proteggersi dall'esposizione diretta alla luce per un periodo più lungo.

Anticoagulanti (medicinali che impediscono al sangue di coagulare)

Questi medicinali (per es., acenocumarolo, warfarina) devono essere sospesi almeno 10 giorni prima della procedura VTP con TOOKAD.

Agenti antiaggreganti (medicinali che riducono l'aggregazione (adesività) delle piastrine nel sangue e la coagulazione)

Questi medicinali (per es., acido acetilsalicilico) devono essere sospesi almeno 10 giorni prima della procedura VTP con TOOKAD e ripresi almeno 3 giorni dopo la procedura.

Altri medicinali che possono interagire con TOOKAD

Non devono essere assunti medicinali quali repaglinide, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, bosentan, gliburide il giorno della somministrazione di TOOKAD e per almeno 24 ore dopo.

Contraccezione

Lei o la sua partner o entrambi dovreste utilizzare una forma di contraccettivo efficace per evitare un'eventuale gravidanza per 90 giorni dopo la procedura VTP. Consulti il medico per i metodi contraccettivi e per la durata del loro utilizzo. Se la sua partner inizia una gravidanza entro tre mesi dal trattamento, deve informare immediatamente il medico.

Gravidanza e allattamento

TOOKAD non è indicato per il trattamento di donne.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

TOOKAD non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, poiché la procedura prevede l'anestesia generale, non deve svolgere attività complesse come guidare veicoli o usare macchinari fino a 24 ore dopo l'uso di un anestetico generale.

3. Come usare TOOKAD

TOOKAD è limitato esclusivamente all'uso ospedaliero e deve essere utilizzato esclusivamente da personale qualificato per la procedura VTP.

Dose

La dose raccomandata di TOOKAD è una dose singola di 3,66 mg per kg di peso corporeo mediante iniezione endovenosa. L'iniezione dura 10 minuti.

Per le istruzioni agli operatori sanitari sulla ricostituzione di TOOKAD prima dell'iniezione, vedere "Ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile di TOOKAD".

Verrà trattato solo il lobo contenente il cancro. Non sono raccomandate ulteriori procedure VTP.

Procedura VTP

Il giorno prima e all'inizio della procedura VTP viene eseguita una preparazione rettale al fine di pulire il retto. Il medico può prescrivere degli antibiotici, per prevenire infezioni, e degli alfabloccanti (medicinali somministrati per prevenire difficoltà nella minzione). Le verrà somministrato un anestetico generale per farla addormentare prima della procedura VTP. Le fibre che trasmettono la luce laser vengono inserite all'interno della ghiandola prostatica mediante aghi cavi. TOOKAD viene immediatamente attivato dopo l'iniezione emanando luce attraverso le fibre provenienti da un dispositivo laser collegato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Inoltre, l'inserimento di aghi all'interno della ghiandola prostatica e di un catetere urinario per la procedura può essere associato a ulteriori effetti indesiderati.

Possibili effetti indesiderati possono presentarsi con TOOKAD e con la procedura VTP.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato sotto indicato, **si rivolga immediatamente al medico**:

- Ritenzione urinaria (incapacità a urinare). Nei primi giorni successivi alla procedura VTP alcuni pazienti possono avere difficoltà (flusso scarso dovuto a un restringimento uretrale) o incapacità a urinare. Può essere necessario l'inserimento di un catetere nella vescica attraverso il pene e questo catetere verrà mantenuto per pochi giorni o settimane per drenare l'urina.
- Dopo la procedura potrebbero manifestarsi febbre, dolore e gonfiore nell'area dell'intervento. Questi possono essere segni di infezione del tratto urinario, della prostata o dell'apparato genitale. In questo caso, deve contattare il medico poiché potrebbero essere necessarie ulteriori analisi del sangue o delle urine e un trattamento antibiotico. Generalmente, queste infezioni vengono trattate facilmente.

In aggiunta agli effetti indesiderati già elencati, possono presentarsi altri effetti indesiderati.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- Difficoltà o dolore a urinare (incluso dolore o fastidio a urinare, dolore vescicale, necessità di urinare urgentemente o più frequentemente o durante la notte, involontario passaggio di urina).
- Problemi sessuali (incluso difficoltà nel raggiungere o mantenere un'erezione, mancanza di eiaculazione, diminuzione del desiderio o dolore durante il rapporto).
- Sangue nelle urine (ematuria).
- Lesione perineale inclusi lividi sulla pelle, lividi nella zona circostante alla sede di inserimento degli aghi nella prostata, dolore e indolenzimento.

- Dolore e fastidio genitale (infiammazione dei testicoli o dell'epididimo, dolore causato da infiammazione o fibrosi della prostata).

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Fastidio anorettale (fastidio vicino all'ano e subito all'interno dell'ano), emorroidi, proctalgia (dolore nella regione anale).
- Problemi intestinali (incluse diarrea o incontinenza fecale occasionale).
- Dolore generale e muscoloscheletrico (dolore muscolare/osseo, dolore alle estremità degli arti, dolore alla schiena o sanguinamento nelle articolazioni).
- Ematospermia (presenza di sangue nell'eiaculato).
- Pressione sanguigna elevata.
- Aumento dei lipidi nel sangue, latticodeidrogenasi aumentata, globuli bianchi aumentati, creatinfosfochinasi aumentata, potassio diminuito, antigene prostatico-specifico (PSA) aumentato.
- Reazione cutanea, eritema (arrossamento), eruzione cutanea, secchezza, prurito, depigmentazione.
- Alterazione dei valori del sangue correlati alla coagulazione.
- Fastidio nella regione addominale.
- Affaticamento (stanchezza).

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Capogiro, caduta.
- Mal di testa.
- Disturbo sensoriale, formicolio (sensazione come di insetti che strisciano sopra o sotto la pelle).
- Irritazione oculare, fotofobia (intolleranza alla luce).
- Dispnea da sforzo (respiro eccessivamente corto durante o dopo un esercizio fisico).
- Disturbo dell'umore.
- Peso diminuito.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TOOKAD

Lei non dovrà conservare questo medicinale. Questo medicinale è conservato sotto la responsabilità dello specialista.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente allo specialista.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del contenitore schermato dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TOOKAD

- Il principio attivo è padeliporfina.
Ogni flaconcino di TOOKAD 183 mg contiene 183 mg di padeliporfina (come sale di potassio).
Ogni flaconcino di TOOKAD 366 mg contiene 366 mg di padeliporfina (come sale di potassio).
1 mL di soluzione ricostituita contiene 9,15 mg di padeliporfina.
- L'altro componente è mannitolo.

Descrizione dell'aspetto di TOOKAD e contenuto della confezione

TOOKAD è una polvere scura per soluzione iniettabile.

Ogni confezione di TOOKAD 183 mg polvere per soluzione iniettabile contiene un flaconcino in vetro ambrato con capsula di chiusura blu.

Ogni confezione di TOOKAD 366 mg polvere per soluzione iniettabile contiene un flaconcino in vetro ambrato con capsula di chiusura bianca.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile di TOOKAD

La soluzione deve essere preparata in un ambiente con luce soffusa per le proprietà fotosensibilizzanti del medicinale.

1. Ricostituire la soluzione aggiungendo:
 - per TOOKAD 183 mg: **20 mL** di una soluzione di glucosio al 5% nel flaconcino contenente la polvere;
 - per TOOKAD 366 mg: **40 mL** di una soluzione di glucosio al 5% nel flaconcino contenente la polvere.
2. Agitare delicatamente il flaconcino per 2 minuti. La concentrazione della soluzione finale è di 9,15 mg/mL.
3. Lasciare il flaconcino fermo in posizione verticale per 3 minuti senza scuoterlo o spostarlo ancora.
4. Trasferire il contenuto del flaconcino in una siringa opaca.

5. Lasciare la siringa opaca ferma in posizione verticale per 3 minuti affinché scompaia eventuale schiuma.
6. Collocare un filtro per iniezione di 0,22 µm sulla siringa.
7. Collegare un tubo opaco al filtro.

La soluzione ricostituita per infusione è scura.

Illuminazione per la fotoattivazione di TOOKAD

TOOKAD viene attivato a livello locale immediatamente dopo l'iniezione da un fascio di luce laser a 753 nm emesso tramite fibre ottiche interstiziali provenienti da un dispositivo laser a una potenza di 150 mW/cm di fibra, in grado di erogare un'energia pari a 200 J/cm nell'arco di 22 minuti e 15 secondi.

All'inizio della procedura è necessario effettuare una pianificazione del posizionamento della fibra ottica utilizzando il software guida del trattamento. Durante la procedura, le fibre ottiche vengono selezionate e posizionate nella ghiandola prostatica tramite accesso transperineale sotto guida ecografica per ottenere un LDI (Light Density Index) ≥ 1 nel tessuto bersaglio.

Precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione con una soluzione di glucosio al 5% nel flaconcino, la stabilità fisico-chimica di TOOKAD è stata dimostrata per 8 ore a 15 °C-25 °C e a 5 °C $\pm$ 3 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.